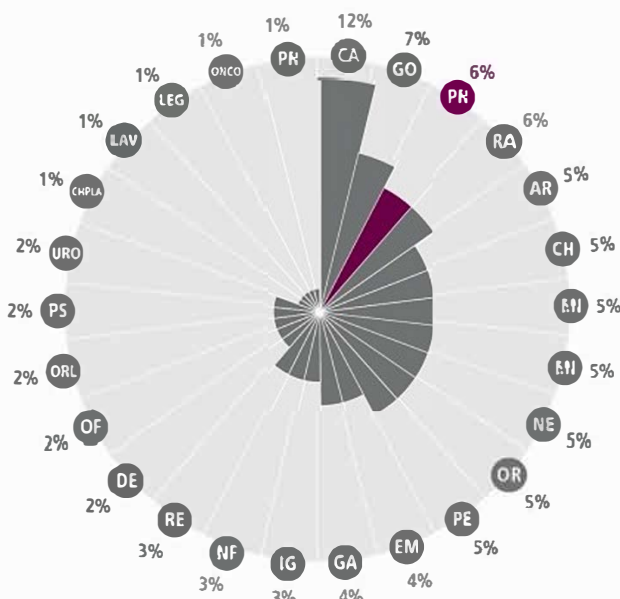
PNEUMOLOGIA E CHIRURGIA TORACICA

SSM 2021

www.accademiamedici.it

Le percentuali indicate nel diagramma circolare fanno riferimento alla media delle domande presenti negli ultimi concorsi

Distribuzione delle domande nel manuale di Pneumologia e Chirurgia Toracica

Tendenza generale

Suddivisione per argomenti

	2017	2018	2019	2020	Totale
3. Neoplasie polmonari	1	4	2	2	9
4. Malattie della pleura	5	1	2	1	9
6. Asma	3	1	1	2	7
7. Tromboembolismo polmonare		2	1	1	4
2. Fisiologia e fisiopatologia				1	1
5. Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)				1	1
8. Disturbi della ventilazione		1			1
11. Patologie interstiziali 2: polmoniti da causa nota				1	1
12. Patologie interstiziali 3: polmoniti associate a processi non ben definiti	1				1
15. Bronchiectasie			1		1

Legenda

Esempi codificazione domande

(SSM14, S, 3) Domanda numero 3 delle 30 domande comuni dell'area dei servizi del concorso SSM14
(SSM14, C, 23) Domanda numero 23 delle 30 domande comuni dell'area chirurgica del concorso SSM14
(SSM15, G, 34) Domanda numero 34 delle 70 domande generali dell'area comune a tutte le Scuole del concorso SSM15
(SSM15, M, 10) Domanda numero 10 delle 30 domande comuni dell'area medica del concorso SSM15
(SSM16, G, 16) Domanda numero 16 delle 70 domande generali dell'area comune a tutte le Scuole del concorso SSM16
(SSM16, C, 1) Domanda numero 1 delle 30 domande comuni dell'area chirurgica del concorso SSM16
(SSM17, G, 10) Domanda numero 10 delle 140 domande del concorso SSM17
(SSM18, G, 5) Domanda numero 5 delle 140 domande del concorso SSM18
(SSM19, G, 44) Domanda numero 44 delle 140 domande del concorso SSM19
(SSM20, G, 16) Domanda numero 16 delle 140 domande del concorso SSM20

SOMMARIO

PN

PNEUMOLOGIA E CHIRURGIA TORACICA

Curiosità

L'asbesto è stato utilizzato per migliaia di anni per le sue eccellenti proprietà isolanti ed ignifughe. Per esempio, si racconta che Carlo Magno avesse una coperta in fibre di asbesto che, dopo i celebri banchetti, soleva gettare nel fuoco e successivamente estrarre integra (impressionando gli invitati). Tuttavia, anche i rischi associati all'uso di questo materiale sono noti da secoli. Già nel I secolo, Plinio il Vecchio descrisse una malattia dei polmoni negli schiavi che tessevano capi in asbesto. Le prime pubblicazioni scientifiche che citavano una correlazione dell'asbesto con il cancro risalgono al 1935, ma il suo impiego fu vietato solo a partire dagli anni '80.

CAPITOLO 1 ANATOMIA

1.1. Organizzazione strutturale

Zona di conduzione

Comprende la zona inclusa tra la trachea ed i bronchioli terminali, vale a dire le prime 16 generazioni. È nota anche con il nome di spazio morto anatomico, perché non partecipa allo scambio gassoso. È costituita da:

- Scheletro fibrocartilaginoso.
- Mucosa dell'epitelio respiratorio (pseudostratificato)
  Cellule ciliate (maggioritarie), cellule mucose e basali (tra queste le cellule neuroendocrine o cellule Kultschitsky).

A partire dai bronchioli, la struttura della via respiratoria si modifica ed è caratteristica la scomparsa di cartilagine, ghiandole submucose e cellule calciformi. L'epitelio dei bronchioli subisce un progressivo appiattimento fino ad assumere l'aspetto di un epitelio prismatico semplice, costituito al 50% da cellule ciliate e cellule di Clara. Queste ultime producono una sostanza tensioattiva che evita il collasso bronchiolare.

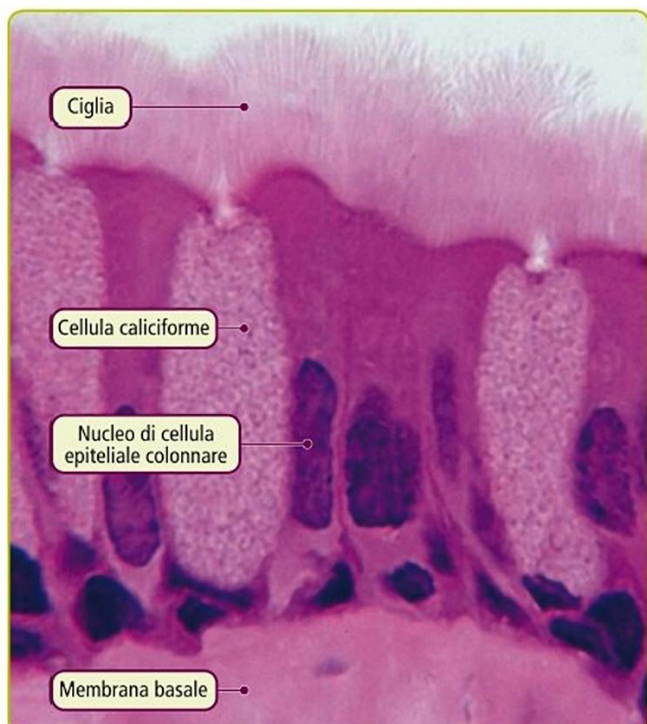



Figura 1.1: Mucosa dell'epitelio respiratorio.

Zona di transizione

È formata dai bronchioli respiratori (generazioni 17-19). I bronchioli respiratori non presentano un epitelio pseudostratificato, perché questo si trasforma in cuboide. Non contengono cellule calciformi, ma possiedono cellule di Clara.

Zona respiratoria

Costituita dai dotti, dai sacchi alveolari e dagli alveoli (generazioni 20-23). L'epitelio alveolare è di tipo piatto. Consiste in un unico strato posto superiormente al tessuto connettivo (membrana basale) formato da pneumociti di tipo I (appiattiti, occupano il 95% della superficie alveolare) e di tipo II (cuboidi), questi ultimi sono deputati alla sintesi ed al rilascio del surfattante polmonare, sostanza ricca di fosfolipidi e proteine che riduce la tensione superficiale all'interno dell'alveolo polmonare riducendo lo sforzo necessario a distenderlo.

Il surfattante può essere rilevato nel liquido amniotico a partire dalla 34ª settimana di gravidanza, laddove un deficit di questa sostanza è presente nella patogenesi della sindrome da distress respiratorio e nella comparsa di atelettasia. Il meccanismo responsabile della riduzione della sintesi di surfattante può essere un difetto di perfusione del parenchima polmonare, un'alterazione degli pneumociti di tipo II o un'ipossiemia persistente.

L'acino respiratorio è l'unità funzionale polmonare distale al bronchiolo terminale. Comprende il bronchiolo respiratorio, i dotti, i sacchi alveolari e gli alveoli.

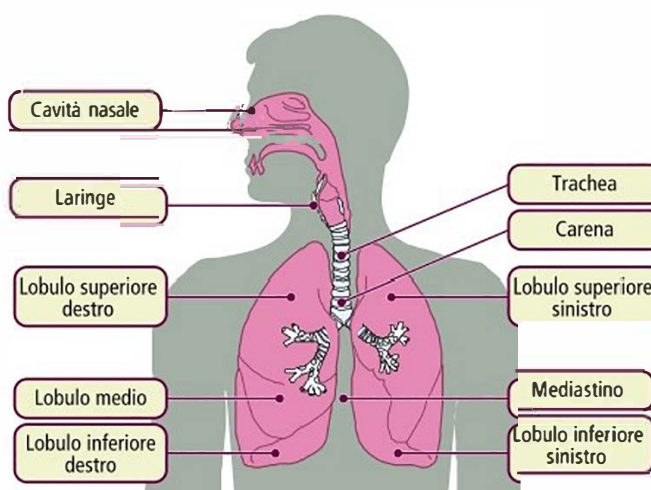



Figura 1.2: Anatomia dell'apparato respiratorio.

1.2. Radiografia del torace

Le proiezioni fondamentali utilizzate nella radiologia del torace senza contrasto sono la postero-anteriore (PA) e la laterale, ambedue in fase inspiratoria. Esistono poi altre proiezioni come quella in lordosi o della gabbia toracica. Inoltre possono essere acquisite radiografie in fase espiratoria (utili ai fini della valutazione di pneumotorace o corpi estranei). I pattern radiologici di base sono quello alveolare (edema polmonare, polmonite, distress respiratorio o broncoaspirato) e quello interstiziale (TBC miliare, EPID, ecc.).

Il **segno della silhouette di Felson** è dovuto alla cancellazione del profilo di una struttura anatomica in presenza di una superficie di contatto con una struttura normale o patologica di densità simile. Ad esempio in condizioni di normalità, riusciamo ad individuare il profilo dell'emidiaframma destro, caratterizzato da una densità tipica dei tessuti molli, perché posto a contatto con il parenchima areato del lobo polmonare inferiore omolaterale. Quando il contatto avviene con una struttura della stessa densità (es. massa) il margine scompare, viceversa se le due strutture aventi la stessa densità non sono in contatto si osserverà una sovrapposizione alla proiezione bidimensionale con contorno inalterato.

Ad esempio, quando la silhouette cardiomediastinica è annullata le lesioni possibili sono:

- Scomparsa del profilo cardiaco, la massa è anteriore e corrisponde al segmento mediale del lobo medio (emitorace destro) o alla lingula (emitorace sinistro).
- Contorno cardiaco inalterato, la massa è posteriore (segmenti mediali o posteriori).
- Scomparsa dell'emidiaframma, massa del lobo posteriore.
- Scomparsa dell'aorta ascendente: massa del segmento anteriore del lobo superore destro.
- Scomparsa dell'aorta ascendente e dell'auricola destra: massa del segmento apicale del lobo inferiore destro (segmento 6).
- Scomparsa dell'aorta discendente posteriore: massa del segmento apicale del lobo inferiore sinistro o del segmento posteriore del lobo superiore sinistro.

CAPITOLO 2 FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

La funzione principale dell'apparato respiratorio è consentire un'adeguata ossigenazione del sangue ed eliminare l'anidride carbonica prodotta. Si svolge attraverso quattro processi: ventilazione, diffusione, perfusione e distribuzione. Il risultato è uno scambio gassoso. Qualsiasi disturbo che intervenga in questi processi può dare luogo ad ipossiemia, causata più di frequente da un'alterazione del rapporto ventilazione-perfusione.

2.1. Meccanica ventilatoria

La meccanica ventilatoria è l'insieme delle forze capaci di vincere la resistenza opposta dalla gabbia toracica e dal parenchima polmonare, al fine di consentire la ventilazione. In condizioni normali, la respirazione consta di una fase inspiratoria ed una fase espiratoria. L'inspirazione è un processo attivo che consuma energia, perché richiede l'utilizzo dei muscoli inspiratori per vincere le resistenze che si oppongono all'ingresso dell'aria nei polmoni. Questi muscoli sono gli intercostali esterni, i parasternali, il muscolo sternocleidomastoideo, lo scaleno ed il diaframma, il più importante. L'espirazione normale è passiva.

Ventilazione

Indica il movimento di aria dall'atmosfera all'interno dei polmoni durante la respirazione. Intervengono i seguenti elementi:

Sistema conduttore: albero tracheobronchiale

Esiste una zona di conduzione, detta **spazio morto anatomico** (dalla narice ai bronchioli terminali, con una portata di circa 150 cc (SSM16, G, 38)), che non partecipa allo scambio gassoso. Si deve distinguere dallo **spazio morto alveolare**, che corrisponde all'aria contenuta negli alveoli non perfusi e che aumenta in determinate patologie, come le patologie interstiziali, le malattie vascolari polmonari (TEP), ecc. Si chiama **spazio morto fisiologico** la somma dello spazio morto anatomico e dello spazio morto alveolare.

La resistenza al passaggio dell'aria nelle vie aeree dipende in primo luogo dalla sezione trasversale globale del condotto, pertanto le vie aeree superiori (narice, bocca, faringe, laringe e trachea) presentano maggiore resistenza, mentre le piccole vie aeree, di calibro minore ma molto più numerose, contribuiscono solo al 10-20% delle resistenze totali.

Volumi polmonari

- **Volumi statici**

  Rappresentano la quantità di aria presente nei polmoni, tenendo conto delle varie posizioni adottate dalla gabbia toracica. Ai fini della quantificazione, trovano impiego la spirometria e la pletismografia.

  Si distinguono quattro volumi statici:
  - **Volume corrente (VC) o "tidal volume" (VT)**
    Volume di aria che entra nei polmoni durante un'inspirazione normale (500 ml circa).
  - **Volume residuo (VR)**
    Volume di aria che resta nei polmoni dopo un'espirazione massimale (1.200 ml circa).
  - **Volume di riserva espiratorio (VRE)**
    Volume di aria espulso durante una manovra espiratoria massimale dopo l'eliminazione del volume corrente o il volume che si può espirare dopo un'espirazione normale (1.100 ml circa).
  - **Volume di riserva inspiratorio (VRI)** (SSM15, G, 19)
    Volume di aria inalato durante una manovra inspiratoria massimale dopo un'inspirazione normale (3.000 ml circa).

  La somma di due o più dei suddetti volumi determina quattro capacità:
  - **Capacità polmonare totale (CPT o TLC)**
    Quantità di aria che contengono i polmoni quando sono completamente distesi. È la somma di tutti i volumi (circa 5.800 ml).
  - **Capacità funzionale residua (CFR)**
    È il volume di aria che resta nei polmoni dopo un'espirazione normale e corrisponde alla posizione di riposo dell'apparato respiratorio ovvero al volume polmonare a cui la tendenza del polmone a collassare e quella opposta della gabbia toracica ad espandersi si eguagliano. Volumi polmonari diversi da quello a riposo (CFR) si ottengono mediante la contrazione attiva dei muscoli respiratori, che modifica le pressioni agenti su polmoni e gabbia toracica (2.300 ml circa) = VR + VRE.
  - **Capacità vitale (CV)**
    Volume di aria espulso durante un'espirazione massima a partire da un'inspirazione massima (4.600 ml circa) = VT+VRE+VRI = CPT-VR.
  - **Capacità inspiratoria (CI)**
    Volume di aria inspirato durante un'inspirazione forzata massima a partire dalla CFR (3.500 ml circa) = VRI + VT.

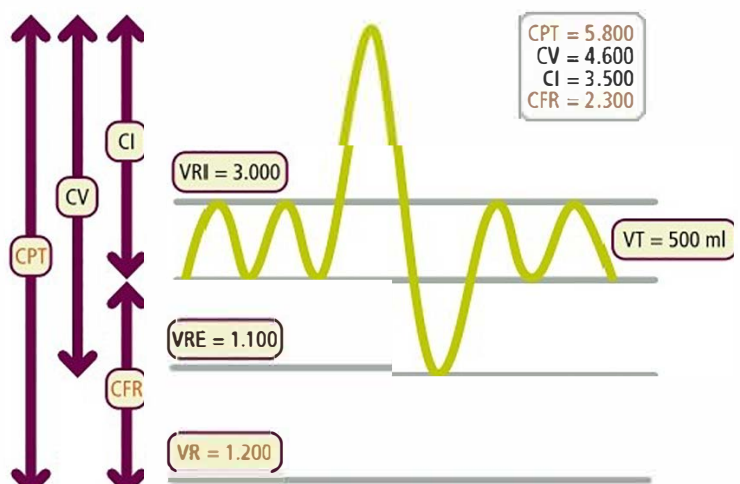



Figura 2.1: Volumi polmonari statici.

  Ai fini del calcolo del VR e, pertanto, della CPT e della CFR è necessario eseguire la tecnica di diluizione dell'elio o la pletismografia corporea. Il resto dei volumi statici può essere calcolato con la spirometria. (SSM16, G, 39)

- **Volumi dinamici**

  Misurano la quantità di aria in condizioni dinamiche, ovvero durante un'espirazione forzata. L'introduzione del fattore tempo ci porta a parlare di flussi (volume/tempo). Ai fini del calcolo di questo parametro utilizziamo lo spirometro.
  - **VEMS o FEV_1** (Vedere la figura 2.2 alla pagina successiva)
    Volume di aria espirato nel primo secondo di un'espirazione forzata.
  - **Capacità vitale forzata (CVF)**
    Volume totale che il paziente espira durante un'espirazione forzata massimale.

- **Flusso espiratorio medio**
  Flusso espiratorio forzato di aria nella frazione media della respirazione (FEF 25-75% o VMFM, velocità massima del flusso espiratorio medio). Rappresenta il parametro utile alla valutazione dell'ostruzione precoce delle piccole vie aeree (vie di diametro inferiore a 2 mm) e generalmente è la prima alterazione rilevata nei fumatori. Si misura in litri/secondo.
- **Indice di Tiffeneau (IT)**
  Si definisce come VEMS/CVF, il suo valore normale è pari a 0,8 e, se è inferiore a 0,7, indica la presenza di un'ostruzione.

Ricorda...

Tutti i volumi polmonari (sia statici sia dinamici) dipendono da razza, età, sesso e peso dell'individuo, laddove sono considerati valori normali quelli compresi tra l'80% e il 120% del valore previsto, eccetto nel FEF, 25-75%, che si ritiene normale a partire dal 60% del valore teorico

Volume di chiusura

A volumi inferiori alla CFR, la pressione pleurica espiratoria può diventare positiva alle basi e causare la chiusura delle vie aeree distali, verosimilmente a livello dei bronchioli respiratori. Tale volume aumenta con l'età, laddove può superare la CFR in anziani apparentemente sani. In altri quadri in cui la retrazione elastica del polmone è ridotta (BPCO), si può determinare questa stessa circostanza, con ventilazione intermittente delle porzioni basali dei polmoni. **(Vedere la figura 2.3 alla pagina successiva)**

Si possono distinguere due concetti teorici: la ventilazione totale, o volume/minuto, e la ventilazione alveolare. Sapendo che la frequenza respiratoria (FR) è pari a 12-16 atti al minuto:

Ventilazione totale = VT × FR

In questo modo, la ventilazione totale è il volume totale di aria che circola in un minuto.

Tuttavia, la ventilazione alveolare o volume reale di aria si calcola secondo la formula seguente:

Ventilazione alveolare (VA) = (VT – spazio morto) × FR

Ovvero, la VA rappresenta il volume reale di aria che partecipa allo scambio gassoso in un minuto.

L'indice fondamentale per determinare la ventilazione in un soggetto sano è la pressione parziale di CO_2 nel sangue arterioso ($PaCO_2$).

Elastanza polmonare (forza di retrazione elastica)

Rappresenta la resistenza all'espansione esercitata dalle strutture elastiche del polmone o, in altri termini, la tendenza ad assumere nuovamente la configurazione iniziale al cessare della forza di distorsione. Dipende dalle fibre elastiche del tessuto polmonare e dalla tensione superficiale del surfattante polmonare. L'elastanza risulta ridotta tipicamente nell'enfisema polmonare a causa della distruzione del tessuto polmonare.

- **Distensibilità polmonare (compliance)**
  È l'inverso dell'elastanza; riflette la facilità d'insufflazione polmonare. Misura le variazioni di volume in relazione alle variazioni di pressione ed è un parametro di misurazione statica, ovvero quando il valore di flusso è pari a zero. Risulta diminuita in patologie che oppongono resistenza all'ingresso di aria nei polmoni, come edema polmonare, patologie interstiziali ed alterazioni scheletriche toraciche. È tipicamente maggiore nei processi in cui si produce una distruzione del tessuto elastico, come nell'enfisema. Le caratteristiche pressione-volume del polmone non sono lineari. In presenza di notevole aumento del volume polmonare, gli elementi elastici subiscono una distensione al limite e minime variazioni di volume polmonare causeranno notevole incremento della pressione transpolmonare. Di conseguenza, la compliance è minore a volumi polmonari elevati.

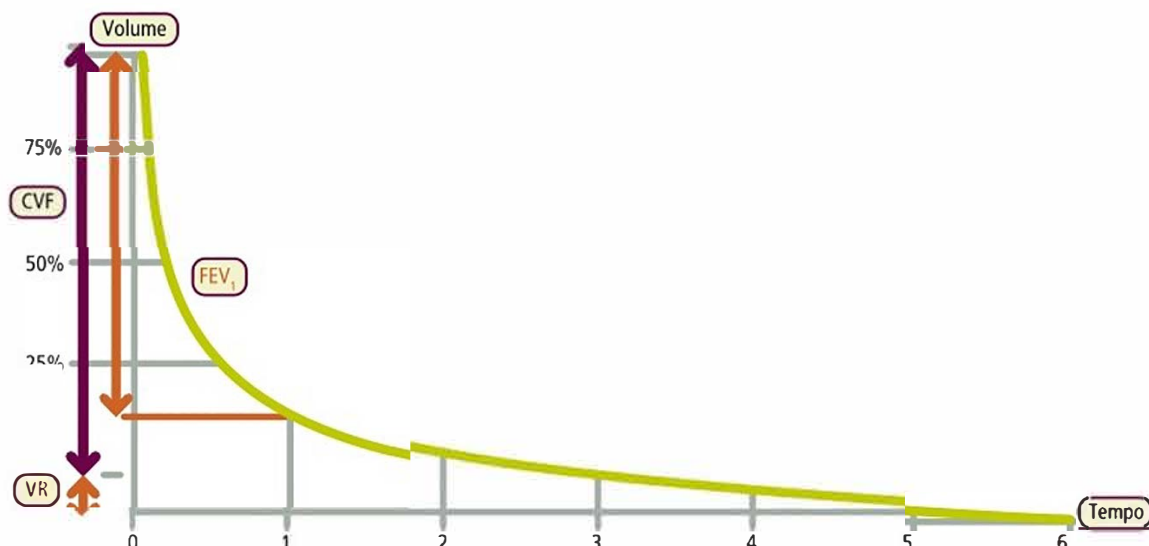



Figura 2.2: Volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV_1).

Pattern di alterata funzionalità (SSM16, PN, 1)

- **Restrittivo**

Il soggetto presenta difficoltà a riempire di aria il polmone, pertanto tutti i volumi polmonari sono ridotti, soprattutto la CPT e la CV. Con pattern restrittivo si denota una CPT <80% ed indice di Tiffeneau normale (>0,8). Ai fini della diagnosi non si può prescindere dal calcolo del volume residuo, con pletismografia o con metodi di diluizione di gas.

A loro volta, le alterazioni restrittive possono essere distinte in funzione del VR in:

- Patologie con **pattern restrittivo ed aumento del VR**
  Si tratta di alterazioni extraparenchimali in cui sono inficiate sia l'inspirazione che l'espirazione. Pertanto, il polmone fatica sia a **riempirsi** sia a **svuotarsi** di aria, quindi in genere si osserva un aumento del VR. Sono esempi tipici alcune alterazioni della gabbia toracica, come la spondilite anchilosante, e le malattie neuromuscolari, come *miastenia gravis*, Guillain-Barré, distrofie muscolari, ecc.
- Malattie con **pattern restrittivo e riduzione del VR**
  Sono patologie in cui prevale la difficoltà di **riempimento** dei polmoni ed in cui si osserva, in linea generale, una riduzione del VR. Tra queste, troviamo le malattie restrittive parenchimali, come sarcoidosi e pneumoconiosi, oltre ad alcune patologie interstiziali, come la fibrosi polmonare idiopatica. Troviamo inoltre alterazioni extraparenchimali con disfunzione principalmente inspiratoria, come l'obesità (malattia restrittiva più frequente), cifoscoliosi e patologie neuromuscolari, come la paralisi diaframmatica, essendo il diaframma un muscolo esclusivamente inspiratorio.

Altri parametri relativi alla patologia restrittiva sono la pressione espiratoria (PEM o PEF) ed inspiratoria massime (PIM), che valutano la forza muscolare da sviluppare in un'espirazione o inspirazione forzata a fronte di un'occlusione delle vie aeree. **(Vedere la figura 2.3.B)**

Nella malattia restrittiva extraparenchimale inspiratoria e espiratoria, sia la PIM che la PEM possono risultare normali o ridotte, mentre in quella extraparenchimale inspiratoria la PEM sarà normale, ma la PIM mostrerà valori diminuiti (paralisi diaframmatica). Quindi i pazienti con paralisi diaframmatica peggiorano in posizione di decubito poiché, in presenza di difficoltà nella fase inspiratoria, l'aumento della pressione addominale sulla gabbia toracica che si realizza in decubito rende ancora più complicata l'inspirazione.

Sia nella patologia ostruttiva sia in quella restrittiva parenchimale, la PIM e la PEM risultano nella norma.

	MAL. PARENCHIMALE	MAL. EXTRAPARENCHIMALE	
		INSPIRATORIA	INSPIRATORIA ESPIRATORIA
CPT	↓		
VR	↓ o normale		↑
IT	Normale o aumentato		Variabile
PIM E PEM	Normali	PIM può essere ↓	Normali o ↓

Tabella 2.1: Pattern restrittivo.

PARENCHIMALI (VR ↓, IT ≥0,8)	- Sarcoidosi - Pneumoconiosi - Fibrosi polmonare idiopatica - Altre patologie interstiziali	
EXTRA-PARENCHIMALI	INSPIRATORIE (IT = 0,8; VR ↓ O N)	INSPIRATORIE-ESPIRATORIE (IT VARIABILE, VR ↑)
PATOLOGIE NEURO-MUSCOLARI	Paralisi diaframmatica	*Miastenia gravis* Guillain-Barré Distrofie muscolari
ALTERAZIONI DELLA GABBIA TORACICA	Obesità Cifoscoliosi	Spondilite anchilosante

Tabella 2.2: Principali malattie respiratorie con pattern restrittivo.

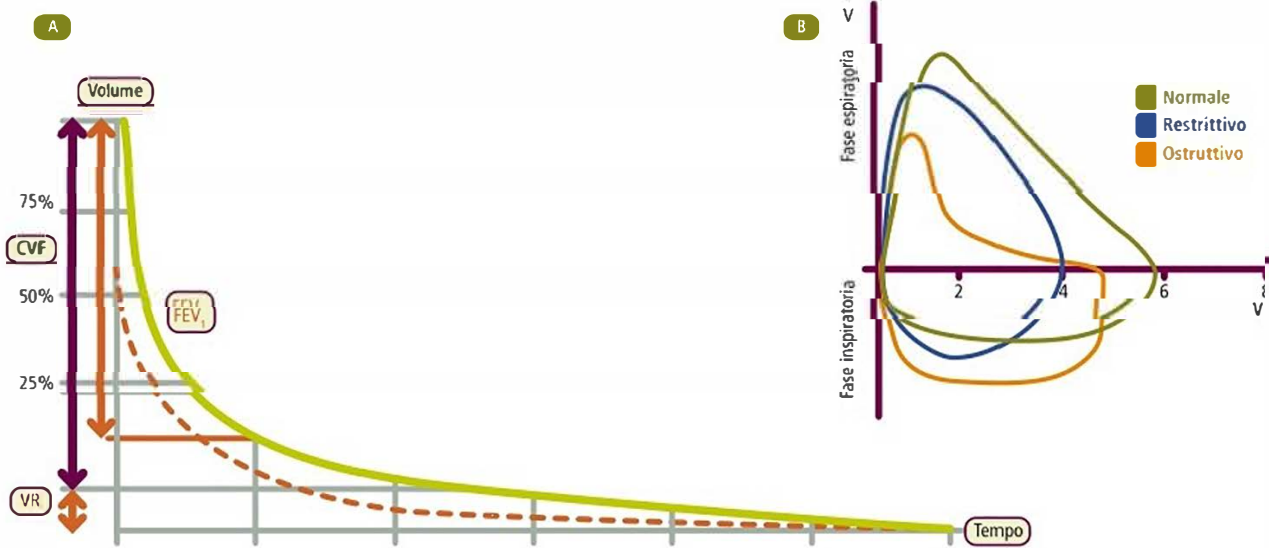



Figura 2.3.A: Spirometria dinamica. In verde, curva normale; in arancio, discontinua, pattern restrittivo.

Figura 2.3.B: Curve flusso-volume normale e patologiche.

- **Ostruttivo**
  Si caratterizza per la difficoltà di **svuotamento** dei polmoni. Pertanto, la CPT risulterà normale o aumentata mentre il VR aumenterà. Sapendo che CPT = CV+VR, la CV risulterà normale o ridotta. Il FEV_1 risulterà ridotto e, pertanto, l'indice di Tiffeneau presenterà livelli inferiori (<70%). La PIM e la PEM saranno normali. Il FEV_1 consente di classificare la gravità dell'ostruzione da un punto di vista spirometrico.
  La gravità delle malattie ostruttive si stabilisce in base alla classificazione SEPAR, salvo nel caso concreto della BPCO, valutata in base ad una scala propria (GOLD).

LIVELLO DI GRAVITÀ	FEV_1 (% VALORE DI RIFERIMENTO)
Lieve	>70
Moderata	60-69
Moderatamente grave	50-59
Grave	35-49
Molto grave	<35

Tabella 2.3: Livelli di gravità dell'ostruzione secondo SEPAR.

Sono patologie che decorrono con pattern ostruttivo: BPCO, asma, fibrosi cistica, bronchiectasie, bronchiolite ed alcune patologie interstiziali, come l'istiocitosi X e la linfangioleiomiomatosi.
È importante ricordare che, nelle malattie che decorrono con pattern ostruttivo, la prima alterazione dei parametri funzionali è la riduzione del $FEF_{25-75\%}$.
Nei disturbi ostruttivi, in condizioni di sforzo, compare un fenomeno detto **iperinsufflazione dinamica**. La tachipnea, al ridursi del tempo di espirazione, impedisce lo svuotamento alveolare completo, con il conseguente aumento di VR e CFR e concomitante calo della CVF. Non si osserva un aggravamento dell'ostruzione: il VEMS non si riduce, salvo laddove il tempo espiratorio scenda al di sotto di un secondo. **(SSM14, PN, 8; SSM14, PN, 9; SSM14, PN, 10; SSM15, PN, 9)**

Ricorda...

	FEV_1	IT	VR	CPT	CV
OSTRUTTIVE	↓↓	↓	↑	↑	↓
RESTRITTIVE	↓	N o ↑	Variabile	↓	↓

1. Il VR non si calcola con la spirometria, bensì con pletismografia o tecnica di diluizione dell'elio
2. Tutte le malattie con ↑ VR sono malattie ostruttive (fatta eccezione per le malattie restrittive extraparenchimali con disfunzione inspiratoria ed espiratoria)
3. Tutte le malattie con IT <0,7 sono definite malattie ostruttive (senza eccezioni)
4. Il FEV_1 non serve ai fini della diagnosi; serve solo a definire la prognosi

(SSM14, G, 48; SSM15, PN, 10)
Controllo della ventilazione

- **Centri respiratori**
  Le connessioni neuronali tra il centro respiratorio e la corteccia cerebrale consentono il controllo volontario della ventilazione.
  I centri respiratori involontari sono posti nella sostanza reticolare del bulbo (nuclei inspiratorio ed espiratorio) e del ponte (centro pneumotassico ed apneustico). Il centro pneumotassico regola la durata dell'inspirazione, quindi la sua stimolazione abbrevia le inspirazioni ed aumenta la frequenza respiratoria; un'eventuale lesione di questo centro dà luogo a una respirazione tipica regolata dal centro apneustico (respirazione apneustica con inspirazione prolungata).
  Il principale stimolo diretto a livello bulbare è lo ione H+, tuttavia quest'ultimo non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica in questa forma, ma la attraversa sotto forma di CO_2. La CO_2 è poi convertita ad acido carbonico in presenza di acqua e gli idrogenioni ricavati dalla dissociazione stimolano i centri bulbari. Questo è il motivo per cui il principale stimolo ventilatorio è dato dall'**ipercapnia**. Tuttavia, nei pazienti con ritenzione cronica di CO_2, come nella BPCO, il centro bulbare si abitua a concentrazioni elevate di CO_2 e diventa insensibile al suo incremento, pertanto l'**ipossiemia** diviene lo stimolo principale. Ciò si verifica poiché, in risposta all'incremento della CO_2, il rene trattiene HCO_3 che passa all'LCR e si unisce allo ione H+, riducendone la concentrazione. Per questa ragione, nei pazienti con ritenzione cronica di CO_2 (ad es. BPCO), si deve evitare la somministrazione di elevati flussi di ossigeno per non inibire lo stimolo respiratorio (che in questi pazienti è regolato proprio dall'ipossiemia). Nel caso in cui la supplementazione di ossigeno a bassa FiO_2 non consenta di ottenere una correzione adeguata della PaO_2, incrementare il flusso di ossigeno può rendere necessario il ricorso alla ventilazione meccanica non invasiva.
- **Recettori**
  Si possono distinguere tre tipi, in funzione della sede anatomica:
  - Polmonari (meccanorecettori)
    - Bronchiali e bronchiolari
      Rispondono agli stimoli di stiramento del parenchima polmonare inviando segnali inibitori, attraverso il nervo vago, che tendono ad abbreviare la respirazione aumentando in tal modo la frequenza respiratoria (riflesso di Hering-Breuer). Proteggono pertanto da una possibile iperdistensione polmonare.
    - Via respiratoria
      Rispondono all'irritazione con starnuti o tosse.
    - Recettori J (iuxtacapillari)
      Rispondono a variazioni dell'interstizio o ad un aumento del volume capillare.
  - Chemiorecettori
    Periferici o arteriosi (aortici ed a livello della biforcazione carotidea), che rispondono a variazioni nel pH, PCO_2 e PO_2 del sangue (fondamentalmente PO_2) e centrali (probabilmente localizzati nel bulbo rachideo), che riconoscono unicamente alterazioni nei primi due (essendo lo stimolo della PCO_2 più potente di quello del pH).
  - Muscolari
    Posti sulla membrana dei vari muscoli respiratori. Rispondono a riflessi di stiramento.

Di conseguenza il pattern ventilatorio si modifica per:
- Effetto della volontà.
- Variazioni nei valori del pH, PO_2 e/o PCO_2 arteriose.
- Depressione SNC (sedativi).
- Stimolazione dei recettori intrapolmonari (embolia polmonare, polmonite, asma) o stimolazione dei chemiorecettori periferici.
- Obesità, mixedema, patologie neurologiche o stimolazione dei chemiorecettori centrali (acido acetilsalicilico, naloxone, patologie neurologiche).

- **Perfusione polmonare**

Nel parenchima polmonare esistono due sistemi circolatori diversi: la **circolazione polmonare** propriamente detta, che interviene direttamente nello scambio di gas (la più importante a livello quantitativo e qualitativo) e la **circolazione bronchiale**. La funzione di quest'ultima è nutrire le vie aeree e costituisce una frazione minima della gittata cardiaca (1-2%), poiché la sua importanza funzionale è scarsa, fatta eccezione per alcune patologie (bronchiectasie, insufficienza ventricolare sinistra). Di fatto, la funzione polmonare si mantiene intatta anche in assenza completa della circolazione bronchiale (trapianto polmonare).

La circolazione polmonare, a differenza della circolazione sistemica, lavora a **pressioni molto basse** (tra 25 mmHg nella sistole e 8 mmHg nella diastole, con una pressione media dell'arteria polmonare di 14 mmHg) e resistenze vascolari polmonari (RVP) minime che si modificano molto poco a fronte di notevoli aumenti della gittata cardiaca. Ciò si deve da una parte al fatto che si verifica una dilatazione di capillari precedentemente perfusi, e dall'altra, alla perfusione di nuovi territori capillari (fenomeno di reclutamento o "recruitment"). In tal modo, si riduce il carico del ventricolo destro necessario ai fini del mantenimento di una perfusione capillare costante.

Un'altra differenza rispetto ad altri organi è che **l'ipossia funge da stimolo vasocostrittorio sulla circolazione polmonare** al fine d'impedire la perfusione di zone mal ventilate, con conseguente distribuzione del flusso alle zone ossigenate. Tale meccanismo mantiene il rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) ma, se si protrae troppo a lungo, provoca alterazioni proliferative che conducono ad ipertensione polmonare irreversibile.

La distribuzione del flusso ematico è condizionata dalla forza di gravità. Quando la pressione diastolica è maggiore di quella alveolare ne consegue una perfusione continua mentre, se la pressione dell'aria alveolare è maggiore della pressione sanguigna capillare, i capillari si chiudono ed il flusso ematico è assente.

Il polmone può essere suddiviso in tre zone in base al flusso, costante, intermittente o nullo.

Di norma, i polmoni hanno solo zone di tipo 2 e 3: la zona 2 (flusso intermittente) nelle zone apicali e la zona 3 (flusso continuo) in tutte le zone inferiori. Quando un soggetto è in posizione ortostatica, il flusso sanguigno agli apici polmonari è intermittente, laddove è presente in fase sistolica, ed assente in fase diastolica, dato che agli apici la pressione alveolare supera quella diastolica. Quando un soggetto è in posizione clinostatica, non esiste alcuna zona polmonare che rimanga a distanza di più di qualche centimetro dal cuore, pertanto il flusso ematico nella sua totalità occupa la zona 3, apici compresi.

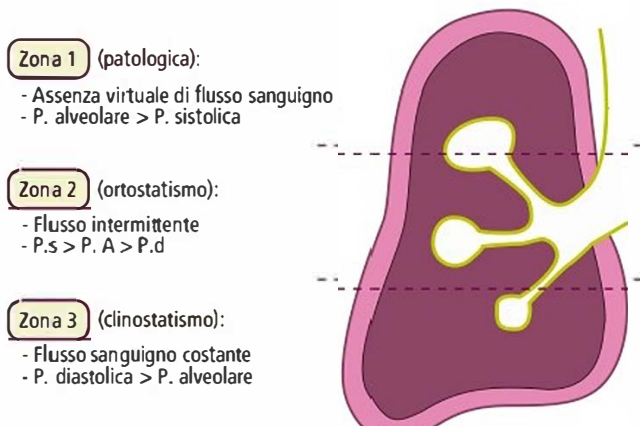



Figura 2.4: Flusso ematico regionale polmonare.

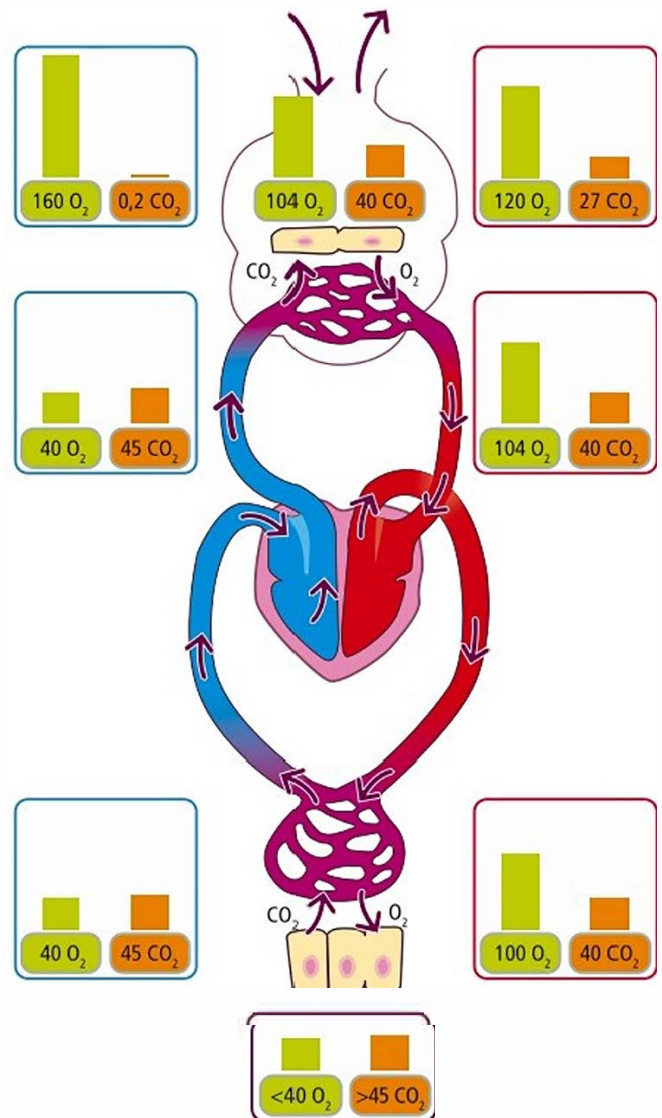



Figura 2.5: Pressioni parziali di PO_2 e PCO_2.

- **Adeguamento ventilazione/perfusione**

Perché si verifichi un corretto scambio di gas, è necessario che gli alveoli ben ventilati siano anche ben perfusi, ovvero deve esistere un adeguato rapporto ventilazione/perfusione (V/Q). Le possibili alterazioni estreme sono:

- **Unità di spazio morto**
  Zona alveolare normalmente ventilata ma non perfusa. Il rapporto V/Q tende all'infinito. La scarsa quota ematica che attraversa queste unità avrà valori di PO_2 e PCO_2 simili a quelli dell'aria inspirata.
- **Unità di shunt**
  Zona alveolare normalmente perfusa ma non ventilata. Il rapporto V/Q tende a zero. La composizione del sangue che esce da questa unità sarà simile a quella del sangue venoso entrato nel capillare polmonare.
- **Unità silente**
  Unità alveolare non perfusa né ventilata.

Ricorda...

Ricorda che, sebbene sia la ventilazione che la perfusione siano maggiori alle basi, il **rapporto** ventilazione/perfusione è maggiore agli apici, poiché l'apice è meglio ventilato che perfuso, pertanto il sangue refluo dagli apici risulta più ossigenato di quello delle basi

- **Diffusione**
  Consiste nel passaggio di gas attraverso la membrana alveolocapillare.
  La CO_2 ha una capacità di diffusione 20 volte superiore a quella dell'O_2, pertanto, di fronte a un'insufficienza respiratoria il primo evento che si verifica è la riduzione della PaO_2 e, successivamente, l'aumento della $PaCO_2$.
  In condizioni normali, perché lo scambio gassoso abbia luogo, basta il terzo iniziale del percorso del capillare (tempo di transito delle emazie attraverso il capillare), mentre nei restanti due terzi non esiste diffusione gassosa. Questo spiega perché alterazioni della diffusione non causano ipossiemia a riposo: poiché normalmente lo scambio avviene nel primo terzo del capillare, restano due terzi disponibili per compensare un'alterazione della diffusione. **Sotto sforzo**, invece, il passaggio di sangue attraverso il capillare deve essere più rapido, pertanto compare ipossiemia.
  L'efficacia di questo scambio si valuta mediante la differenza o gradiente alveolo-arterioso di O_2 (Δ(A-a) O_2). Si considera normale un gradiente minore di 15 mmHg nei giovani, mentre negli anziani può raggiungere o superare i 30 mmHg.
  Ai fini del calcolo del gradiente, trova impiego la seguente formula:

$$D\,(A\text{-}a)\,O_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$PAO_2 = FiO_2 \times (Pb - PH_2O) - \frac{PaCO_2}{R}$$

- PAO_2
  Pressione alveolare di O_2.
- FiO_2
  Frazione di O_2 nell'aria inspirata (0,21).
- Pb
  Pressione barometrica ambientale (760 mmHg).
- PH_2O
  Pressione parziale di vapore acqueo dell'aria inspirata (47 mmHg).
- $PaCO_2$
  Pressione arteriosa di CO_2.
- **R**
  Quoziente respiratorio o rapporto tra la produzione di CO_2 e di O_2 consumato (0,8).

Capacità di diffusione

Si valuta con la diffusione polmonare misurata in base al monossido di carbonio (DLCO). Dipende da cinque fattori:

- **Superficie e spessore della membrana alveolocapillare**
  La causa più frequente della riduzione della DLCO è la distruzione del parenchima polmonare per rottura delle pareti divisorie (come accade nell'enfisema polmonare) o per ispessimento della membrana alveolo-capillare (come avviene nelle patologie interstiziali).
- Adeguamento del **rapporto ventilazione-perfusione**.
- **Concentrazione di emoglobina** nel sangue, essendo questa responsabile del legame con il CO
  Per questo motivo, nelle malattie in cui si verifica emorragia alveolare (Wegener, poliangioite microscopica, LES, emosiderosi polmonare idiopatica, sindrome di Goodpasture, ecc.) si osserva un aumento della diffusione. Nell'anemia si sottostima la diffusione perché il CO diffonde correttamente, ma l'emoglobina che vi si può legare è ridotta, determinando così un valore falsamente basso di DLCO; nella poliglobulia si riscontra il fenomeno esattamente opposto.
- Volume di sangue e capillari polmonari
  Maggiore è la **perfusione** alveolare, maggiore sarà la diffusione.

In tal modo accade che, nelle fasi iniziali dell'insufficienza cardiaca congestizia, aumenta la diffusione a causa dell'elevato volume di sangue capillare, tuttavia nelle fasi più tardive l'edema, interstiziale ed alveolare, ostacola la diffusione, che quindi può risultare normale o anche ridotta.

D'altro canto, in patologie quali il tromboembolismo polmonare (TEP) e l'ipertensione polmonare, la diffusione diminuisce, perché si riducono sia il volume capillare polmonare sia la superficie totale dei capillari polmonari.

DLCO RIDOTTA	DLCO AUMENTATA
- Enfisema - Patologie interstiziali - TEP - Anemia (falsa riduzione) - Ipertensione polmonare - Edema polmonare	- Fasi iniziali d'insufficienza cardiaca congestizia - Emorragia alveolare - Poliglobulia (falso aumento) - Gravidanza - Asma bronchiale

Tabella 2.4: Alterazioni di DLCO.

2.2. Valutazione dello scambio gassoso

Lo scambio gassoso dipende dalla ventilazione, dalla perfusione, dal rapporto V/Q e dalla diffusione.

Ai fini della valutazione dello scambio gassoso, possiamo usare l'emogasanalisi, la pulsiossimetria e la capacità di diffusione di CO (DLCO).

Mediante l'**emogasanalisi** si possono distinguere vari quadri patologici:

- **Ipossiemia**
  PaO_2 <80 mmHg.
- **Ipercapnia**
  $PaCO_2$ >45 mmHg
- **Insufficienza respiratoria parziale (ipossica)**
  PaO_2 <60 mmHg.
- **Insufficienza respiratoria globale**
  PaO_2 <60 mmHg e $PaCO_2$ >45 mmHg.

Normalmente, l'emogasanalisi fornisce il valore del pH, (acidosi respiratoria: pH <7,35 e PCO_2 >45 mmHg; alcalosi respiratoria: pH >7,45 e PCO_2 <35 mmHg), del bicarbonato, dell'eccesso di basi e del rapporto alveolo-arterioso dell'ossigeno.

È molto importante accertarsi che il campione ematico sia arterioso e non venoso. Di fronte ad un paziente clinicamente asintomatico che presenta una $PO_2 \leq 40$ mmHg e/o una $PCO_2 \geq 46$ mmHg, deve sorgere il sospetto che il prelievo non sia stato eseguito correttamente e che corrisponda ad un campione di sangue venoso.

Il parametro migliore che valuta lo stato di ossigenazione dell'organismo è il **contenuto arterioso di O_2**. Per calcolarlo si utilizza la formula:

Contenuto di O_2 nel sangue arterioso =
O_2 disciolto + O_2 combinato

Considerate che, data la sua bassa solubilità, solo il 3% del totale di O_2 si scioglie nel plasma, quindi di fatto solo 0,0031 ml di O_2 per decilitro di sangue per mmHg.

L'ossigeno è trasportato nel sangue dall'emoglobina, alla quale si lega costituendo l'ossiemoglobina. Ogni grammo di emoglobina satura trasporta 1,34 ml di O_2. La percentuale di

saturazione (SaO_2) si può estrarre dalla curva di dissociazione dell'emoglobina conoscendo la PaO_2.

Pertanto:

Contenuto di O_2 arterioso =
$(0,0031 \times PaO_2) + (1,34 \times [Hb] \times SaO_2)$

Il trasporto di **CO_2** è diverso. Solo un 7% di CO_2 si discioglie nel plasma. Il resto si distribuisce nel modo seguente: il 70% sotto forma di anione bicarbonato e un 20-30% sotto forma di carbamminoemoglobina.

La SaO_2 è il parametro migliore per valutare il trasporto di ossigeno. Si misura mediante pulsiossimetria.

Curva di dissociazione dell'emoglobina

La SaO_2 dell'emoglobina dipende dalla PaO_2 e il loro rapporto è determinato dalla curva di dissociazione dell'emoglobina. Diversi fattori sono in grado di modificare questa curva spostandola a favore di un aumento o di una riduzione dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno.

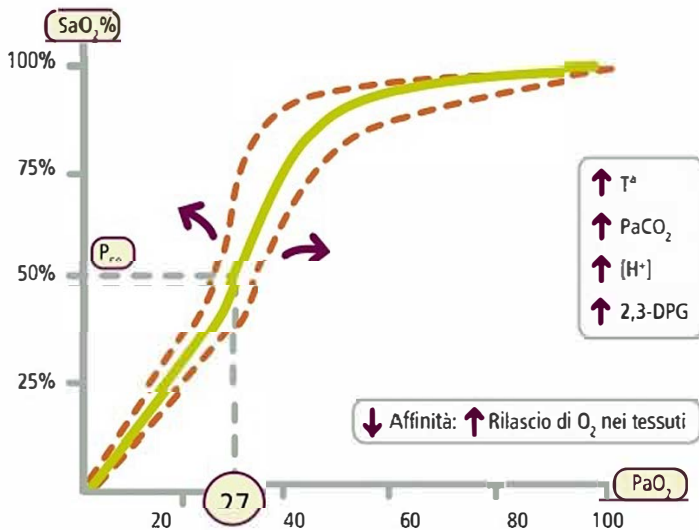



Figura 2.6: Curva di dissociazione dell'emoglobina.

I fattori che **spostano la curva a destra** e, pertanto, riducono la SaO_2 ed agevolano la cessione di O_2 sono:

- Acidosi (↑ H+ e ↓ pH – effetto Bohr).
- Aumento di temperatura.
- Aumento di 2.3 difosfoglicerato (DPG).
- Aumento della $PaCO_2$.

Spostano la curva a sinistra gli elementi opposti: aumento del pH, calo della $PaCO_2$, calo del DPG e calo della temperatura.

Si denomina P_{50} il valore della PaO_2 per il quale l'emoglobina si trova satura al 50%; in condizioni normali è prossimo a 27 mmHg.

Nel trattamento dell'insufficienza respiratoria, l'ossigenoterapia mira ad ottenere una PaO >60 mmHg e una SaO ≥ 90% che assicura un apporto sufficiente di ossigeno ai tessuti. Se bassi flussi di ossigeno supplementare non consentono di aumentare la PaO_2, si dovrà aumentare l'apporto di ossigeno con il monitoraggio della ventilazione ($PaCO_2$) e del livello di coscienza. In assenza di risposta adeguata, sarà necessario passare alla ventilazione meccanica per mantenere un pH normale ed una PaO_2 >60 mmHg.

Ricorda...

Effetto Bohr
Aumento del rilascio d'ossigeno ai tessuti quando l'anidride carbonica e gli idrogenioni determinano uno spostamento della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina a destra. Ne consegue che, quando il sangue raggiunge i capillari tissutali, l'anidride carbonica derivante dai tessuti che penetra nel sangue sposta la curva a destra, causando una maggiore dissociazione dell'emoglobina ed incrementando in tal modo la disponibilità d'ossigeno per i tessuti

Effetto Haldane
L'unione dell'ossigeno con l'emoglobina ne riduce l'affinità per l'anidride carbonica. Tale effetto determina un aumento del rilascio di anidride carbonica nei polmoni, dovuto alla captazione di ossigeno da parte dell'emoglobina

2.3. Ipossiemia

L'**ipossia** consiste in una carenza di apporto di O_2 ai tessuti. Può originare da varie cause **(vedere la Tabella 2.5)**, tra cui l'ipossiemia.

	CAUSA	ESEMPIO
IPOSSIEMICA	Riduzione della PO_2	BPCO
ANEMICA	Riduzione del contenuto di O_2	Anemia Intossicazione da CO
CIRCOLATORIA	Riduzione della portata di O_2	Shock Ostruzione locale
CITOTOSSICA	Riduzione dell'utilizzo cellulare di O_2	Intossicazione da cianuri

Tabella 2.5: Cause d'ipossia.

Si definisce **ipossiemia** il calo di O_2 nel sangue, stabilito come un valore di PaO_2 <80 mmHg. Un grado maggiore è rappresentato dall'insufficienza respiratoria, con PaO_2 <60 mmHg.

La **PaO_2** è il miglior parametro per valutare lo **scambio polmonare di gas**. Nell'intossicazione da CO, il valore della PaO_2 può risultare equivocamente normale (considerato che l'O_2 si sposta dalla Hb al plasma arterioso) ed anche i valori di saturazione di ossiemoglobina per pulsiossimetria (SpO_2) possono dare falsi normali (per via della tipica colorazione rosso ciliegia). In questi casi, come nel paziente critico, è meglio utilizzare la saturazione di ossiemoglobina misurata direttamente nel sangue arterioso (SaO_2) per valutare lo scambio di gas oppure misurare i livelli di carbossiemoglobina, mediante un coossimetro nel caso di intossicazione da CO.

Cause d'ipossiemia

(Vedere la Tabella 2.6)

Ipossia ambientale

Il paziente respira un'aria povera di ossigeno (fughe di gas, affollamento, elevata altitudine). La meccanica ventilatoria e lo scambio gassoso sono adeguati, come dimostrano la presenza rispettivamente di $PaCO_2$ e $\Delta(A\text{-}a)O_2$ normali.

Ipoventilazione

La meccanica ventilatoria è ridotta, ne consegue una limitazione del rinnovamento dell'aria alveolare. La $PaCO_2$ risulterà aumentata. Può essere un meccanismo unico (intossicazione da depressori, patologie neuromuscolari, sindrome delle apnee notturne [OSAS], ecc.) o associarsi ad alterazione dello scambio gassoso (polmonite con affaticamento muscolare, BPCO con ipoventilazione, ecc.) per effetto di uno dei seguenti meccanismi; ai fini della differenziazione è necessario il calcolo del $D(A\text{-}a)O_2$.

Dissociazione ventilazione/perfusione (V/Q)

Se l'accoppiamento non è corretto, lo scambio gassoso avviene in modo meno efficiente e può essere deficitario.

È il meccanismo **più frequente** (BPCO, asma, TEP, malattie alveolari, infezione respiratoria, ecc.). Si corregge con ossigenoterapia e provoca ipossiemia a **riposo**.

Alterazione della diffusione

Limita lo scambio gassoso; provoca solo ipossiemia da **sforzo**, poiché a riposo il flusso ematico polmonare lento fa sì che lo scambio gassoso, anche se ridotto, sia sufficiente. Decorre con $D(A\text{-}a)O_2$ aumentato e si corregge con ossigenoterapia. Si osserva nell'enfisema e nelle patologie interstiziali.

L'unica patologia in cui l'alterazione della diffusione provoca ipossiemia a riposo senza altri meccanismi associati è la fibrosi polmonare idiopatica.

Effetto shunt

Si deve alla presenza di alveoli perfusi ma non ventilati. Il rapporto V/Q è 0 ed il sangue che esce da questa unità alveolare sarà molto simile al sangue venoso giunto al capillare polmonare. Le unità dell'effetto shunt non partecipano allo scambio gassoso, pertanto il sangue passa dalle cavità destre a quelle sinistre senza ossigenarsi. Il $D(A\text{-}a)O_2$ è aumentato e **non si corregge con ossigenoterapia**. Anche se la somministrazione di ossigeno non corregge l'ipossiemia, nella pratica clinica si ricorre generalmente all'ossigenoterapia per contribuire all'aumento della PaO_2 e risolvere il processo.

Si deve ad occupazione alveolare (edema polmonare acuto, sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto, polmonite estesa), atelettasia (o collasso alveolare), presenza di shunt vascolari polmonari (acquisiti, come la cirrosi, o ereditari, come la malattia di Rendu-Osler) o cardiopatie congenite con shunt destro-sinistro.

Algoritmo diagnostico del meccanismo causa d'ipossiemia

Al fine d'identificare il meccanismo responsabile d'ipossiemia, in primo luogo è necessario valutare la $PaCO_2$:

- **$PaCO_2$ aumentata**
  Molto verosimilmente il meccanismo responsabile sarà l'**ipoventilazione** (SSM20, G, 122). Successivamente si deve calcolare il **$D(A\text{-}a)O_2$**: se è nella norma, l'ipoventilazione è isolata; se è aumentato, dovremo supporre la presenza di un meccanismo aggiuntivo (shunt, alterazione della ventilazione-perfusione, ecc.) che contribuisce all'ipossiemia. Rappresenta un'eccezione l'obesità, in cui l'ipossiemia da ipoventilazione isolata può associarsi ad un aumento del $D(A\text{-}a)O_2$ a livello delle basi polmonari.
- **$PaCO_2$ normale o ridotta**
  Si deve valutare il **$D(A\text{-}a)O_2$**:
  - **$D(A\text{-}a)O_2$ normale** (<15 mmHg)
  Ipossia ambientale. Migliorerà con la somministrazione di ossigeno.
  - **$D(A\text{-}a)O_2$ aumentato** (>15 mmHg)
  Dovremo valutare la risposta alla somministrazione di ossigeno ad alto flusso:
- **Corregge l'ipossiemia**
  La causa più comune sarà l'**alterazione del rapporto ventilazione/perfusione (V/Q)**, specialmente in presenza d'ipossiemia a riposo, mentre se il paziente presenta solo ipossiemia sotto sforzo, la diagnosi dovrà orientarsi verso un'**alterazione della diffusione**.
- **Non corregge l'ipossiemia**
  La causa è un **effetto shunt**. (SSM15, M, 16; SSM14, M, 7)

	VALORI NORMALI
pH	7,35-7,45
HCO_3	22-28 mEq/l
PCO_2	35-45 mmHg
PO_2	>80 mmHg

Tabella 2.7: Valori normali dell'emogasanalisi arteriosa.

	$PaCO_2$	$D(A\text{-}a)O_2$	CORREZIONE CON OSSIGENOTERAPIA?	IPOSSIEMIA A RIPOSO?
IPOSSIA	Normale	Normale	Sì	Sì
IPOVENTILAZIONE (ISOLATA)	↑	Normale	Sì	Sì
EFFETTO SHUNT	Normale / ↑	↑	Assente	Sì
ALTERAZIONE V/Q	Normale / ↑	↑	Sì	Sì
ALTERAZIONE DIFFUSIONE	Normale / ↑	↑	Sì	Assente

Tabella 2.6: I meccanismi causa di ipossiemia.

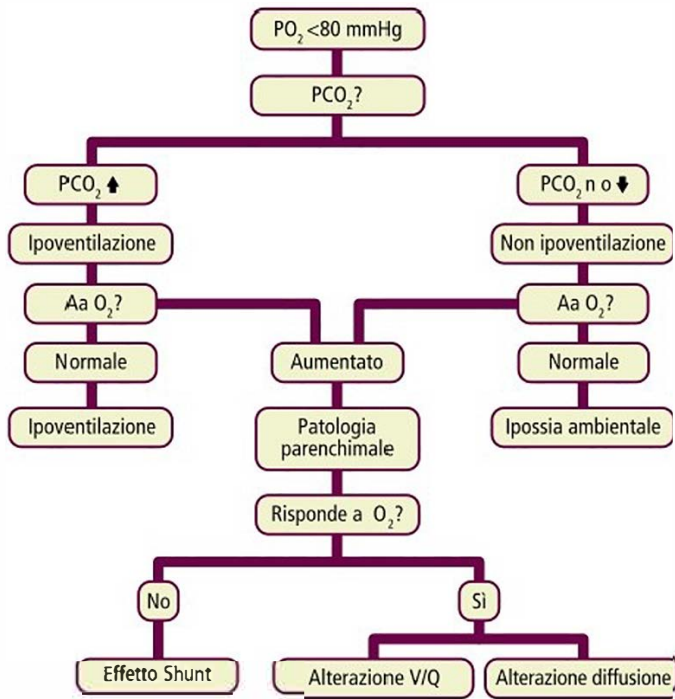



Figura 2.7: L'algoritmo riassume le cause di ipossiemia.

Ricorda...

Riguardo al capitolo Fisiologia e fisiopatologia, i concetti più importanti sono:

1. Miglior indicatore dello stato di ventilazione: **$PaCO_2$** (↑ ventilazione → ↓ $PaCO_2$)
2. Miglior indicatore dello stato d'ossigenazione: **contenuto arterioso di O_2**
3. Miglior indicatore del trasporto arterioso di O_2: **SaO_2**
4. Miglior indicatore dello scambio polmonare gassoso: **PaO_2** Nell'intossicazione da CO e metaemoglobinemia può risultare falsamente normale → usare la SaO_2
5. Ai fini del monitoraggio e della prognosi delle malattie ostruttive si utilizza il **FEV_1**, mentre nelle malattie restrittive si usa la **DLCO**
6. L'**enfisema** ↑ l'estensibilità e ↓ la DLCO
7. Il principale fattore che genera ipertensione polmonare è l'**ipossiemia**: qualsiasi malattia che produca ipossiemia a lungo termine può produrre ipertensione polmonare e cuore polmonare
8. In presenza d'ipossiemia, ai fini della differenziazione tra effetto shunt ed alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, è necessario eseguire un'emogasanalisi con FiO_2 al 100% e valutare se esiste una risposta alla somministrazione di ossigeno

Meccanismi di correzione dell'ipossiemia

L'ipossiemia scatena una serie di meccanismi compensatori nell'organismo. Quelli più **immediati** sono:

- Tachipnea
  Aumenta l'apporto di aria agli alveoli.
- Tachicardia
  Aumenta la quota ematica che passa dalla circolazione polmonare per ossigenarsi.
- Vasodilatazione locale periferica
  Maggiore apporto di sangue a tutti i tessuti ipossici.
- Vasocostrizione locale polmonare
  Le zone caratterizzate dal ridotto rapporto ventilazione/perfusione vengono sottoposte a maggiore vasocostrizione per consentire al sangue di redistribuirsi nelle aree maggiormente ventilate.

A **medio termine** si osserva un aumento dell'eritropoiesi, che aumenta la capacità di trasporto dell'ossigeno ai tessuti ed un aumento dell'eliminazione renale di bicarbonato (per compensare l'alcalosi respiratoria indotta da iperventilazione). **(SSM14, G, 44)**

Sintomi d'ipossiemia

L'**ipossia acuta** provoca, per effetto di un calo dell'apporto di ossigeno al SNC, inizialmente uno stato di nervosismo o ansia, seguito da euforia e successivamente sonnolenza. Compare affaticamento muscolare, lentezza motoria e mentale, nausea e vomito e, se l'emoglobina ridotta supera 5 g/dl, cianosi centrale, che costituisce pertanto un dato di gravità. In presenza di ipercapnia, comparirà encefalopatia ipercapnica (bradipsichia, bradilalia, sonnolenza e *flapping tremor*), che può condurre a uno stato di coma ipercapnico.

L'**ipossiemia cronica** presenta gli stessi sintomi ma in forma più occulta. Inoltre, l'ipossia cronica conduce a debolezza muscolare ed osteopenia, per effetto dell'attivazione infiammatoria. Inoltre, a lungo termine, può comparire un quadro cachettico ed anemia da malattia cronica. D'altro canto, possono manifestarsi sintomi derivati dai meccanismi di compensazione:

- Iperviscosità
  Per aumento dell'eritropoiesi.
- Cefalea
  Per vasodilatazione cerebrale o per ipercapnia.
- Ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico
  Per vasocostrizione polmonare.
- Aritmie sopraventricolari
  Per dilatazione dell'atrio destro secondaria ad ipertensione polmonare.

CAPITOLO 3 NEOPLASIE POLMONARI

3.1. Nodulo polmonare solitario

Si definisce **nodulo polmonare solitario** (NPS) un'opacità radiologica riscontrata occasionalmente, di diametro inferiore a 3 cm, con bordi circoscritti ed attorniata da parenchima polmonare indenne. Invece, una qualsiasi opacità di dimensioni maggiori di 3 cm, indipendentemente dalle caratteristiche radiologiche, viene definita massa e, considerato l'alto rischio di malignità, richiede un approccio più aggressivo basato su prelievo di un campione per analisi istologiche e resezione.

Le modalità di gestione del NPS sono enunciate nelle recenti raccomandazioni stilate dalla Fleischner Society (2017). L'iter diagnostico si basa sulle caratteristiche densitometriche del nodulo e sulla valutazione dei fattori di rischio di malignità, quali età maggiore di 35 anni, abitudine tabagica, familiarità per neoplasie polmonari, nodulo con margini spiculati, localizzazione nei lobi superiori, concomitante enfisema e/o fibrosi polmonare, tempo di raddoppiamento volumetrico compreso tra 100 e 400 giorni.

In base alla **densità**, i noduli polmonari sono classificati in solidi e sub-solidi; questi ultimi possono essere ulteriormente distinti in parzialmente solidi o "a vetro smerigliato". I noduli solidi, a differenza di quelli sub-solidi, sono caratterizzati da una densità omogenea, che rende nel suo contesto indistinguibili le strutture bronchiali e vascolari. Generalmente, i noduli sub-solidi sono caratterizzati da un potenziale maligno più elevato rispetto ad i noduli solidi, dal momento che meno frequentemente hanno eziologia infiammatoria o infettiva; per tale motivo richiedono un follow-up di durata maggiore.

Soggetti in giovane età, non fumatori, con nodulo di piccole dimensioni, a margini regolari e non localizzato nei lobi superiori sono contraddistinti da **basso rischio**, ovvero un rischio di malignità inferiore al 5%. Un **rischio elevato**, invece, si associa a soggetti in età avanzata, forti fumatori, con nodulo di notevoli dimensioni, a margini irregolari o spiculati e localizzazione a livello del lobo superiore.

In presenza di un nodulo di dimensioni inferiori ai 6 mm, sia solido che non solido, anche nei pazienti ad alto rischio solitamente non è raccomandato il follow-up. In caso di NPS solido, di dimensioni comprese tra 6 e 8 mm, nei pazienti a basso rischio è raccomandato effettuare una TC di controllo dopo 6-12 mesi e, qualora vengano identificati aspetti morfologici sospetti, è necessario ripetere la TC dopo 18-24 mesi dal primo riscontro del nodulo. Se, invece, è stato individuato un NPS solido di 6-8 mm in un paziente ad alto rischio, sono richieste una TC di controllo dopo 6-12 mesi ed un'altra dopo 18-24 mesi; se quest'ultima accerta la stabilità del nodulo è possibile escludere il potenziale neoplastico, al contrario, se la stabilità è incerta, è indicato un successivo controllo. In caso di NPS solido di diametro maggiore di 8 mm, a prescindere dal grado di rischio, è raccomandato sottoporre il paziente a TC dopo tre mesi o eventualmente a PET/TC e biopsia. In caso di NPS "a vetro smerigliato" di dimensioni maggiori di 6 mm è indicato effettuare TC di controllo a 6-12 mesi e successivamente TC ogni due anni fino a 5 anni dal primo riscontro. Per i NPS parzialmente solidi bisogna consigliare TC di controllo dopo 3-6 mesi e, se il nodulo rimane invariato, TC annuale per 5 anni.

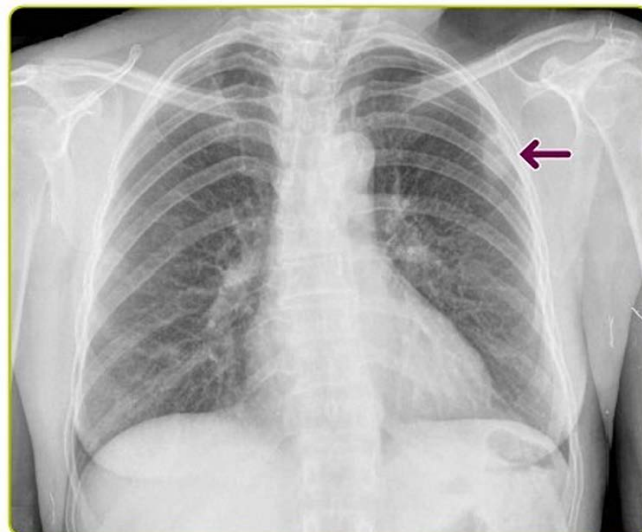



Figura 3.1: Nodulo polmonare solitario: radiografia del torace.

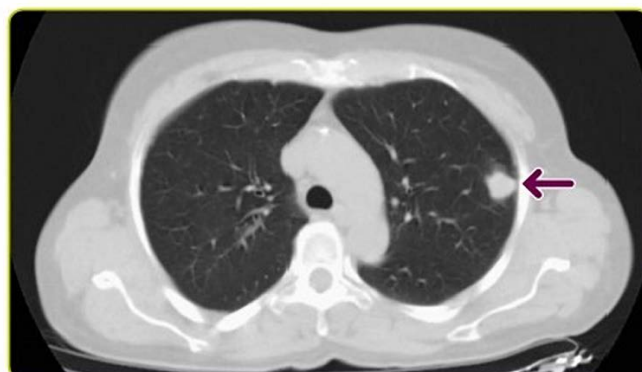



Figura 3.2: Nodulo polmonare solitario: TC dello stesso paziente.

Ricorda...

In tutti i pazienti con NPS di recente diagnosi occorre eseguire una TC del torace con mezzo di contrasto

(Vedi figura 3.1)

3.2. Neoplasie maligne del polmone

Informazioni generali

L'incidenza massima s'osserva attorno ai 60 anni.

La maggioranza dei tumori polmonari è di tipo **primario e maligno**. Il polmone, tuttavia, è anche una delle principali sedi di comparsa di metastasi a distanza.

Dei casi confermati dal punto di vista citoistologico, il 40% è rappresentato da adenocarcinomi (34% tra gli uomini e 50% tra le donne), il 21% da carcinomi squamosi (25% tra gli uomini e 12% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule. La variante istologica più frequente nei **non** fumatori è l'adenocarcinoma.

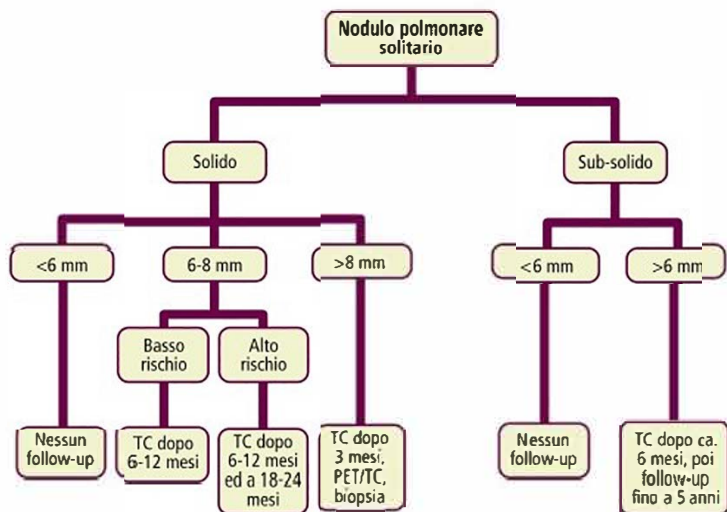



Figura 3.3: Gestione del nodulo polmonare solitario.

Eziologia

È stato dimostrato che esiste una correlazione tra il numero di sigarette fumate ed alcuni tipi di cancro polmonare (praticamente in tutti salvo nell'adenocarcinoma). Tale associazione è dose-dipendente. Il rischio di sviluppare un tumore del polmone negli ex fumatori è prossimo a quello dei non fumatori a distanza di 10 anni. Tuttavia, anche se si riduce, non sarà mai uguale a quello dei non fumatori.

Esistono altri fattori carcinogeni polmonari come l'asbesto, che svolge un ruolo sinergico con il tabacco nello sviluppo del tumore del polmone (il carcinoma polmonare più frequentemente correlato all'esposizione ad asbesto è il carcinoma epidermoide).

Nelle cellule tumorali si riscontra di frequente la presenza di lesioni genetiche acquisite. L'adenocarcinoma può pertanto presentare mutazioni dell'**EGFR** (epidermal growth factor receptor [recettore del fattore della crescita epidermica]), responsabile dell'attivazione di oncogeni come il **K-ras**. L'EGFR fa parte di una rete di segnalazione che regola vari processi cellulari fondamentali, come la crescita, la proliferazione e la motilità cellulare. Tutti i pazienti con adenocarcinoma polmonare devono essere sottoposti a valutazione della mutazione del gene EGFR, poiché possono essere sottoposti a trattamenti specifici. D'altra parte sia i carcinomi non a piccole cellule (NSCLC) sia quelli a piccole cellule (SCLC o "oat cell") possono presentare mutazioni nell'oncogene **c-myc**. **(SSM15, M, 8)**

Segni clinici

Il tumore del polmone può produrre sintomi locali (che dipenderanno dalla centralità o periferia della sede del tumore), manifestazioni da invasione di organi adiacenti, da interessamento metastatico linfatico o a distanza, e sintomi paraneoplastici.

Al momento della diagnosi, il 20% circa dei pazienti presenta una malattia localizzata, il 25% circa un interessamento linfatico regionale ed il 55% circa metastasi (quasi il 95% quello a piccole cellule, che è la forma associata alla maggiore frequenza di metastasi per via ematica).

Sul piano dei sintomi locali, i tumori che si presentano nella **zona centrale** (carcinoma epidermoide e microcitico) sviluppano un'obiettività clinica da ostruzione bronchiale: decorrono con tosse produttiva (nei casi più frequenti) con o senza emottisi (in caso di fumatore di età superiore a 40 anni con aumento della tosse e/o emottisi è necessario eseguire una broncoscopia anche se la radiografia del torace è normale). Analogamente, quando determinano un'ostruzione completa del lume bronchiale, possono dare luogo ad atelettasia (la neoplasia polmonare è la causa più frequente di collasso ostruttivo) e, laddove s'infetti il parenchima polmonare distale, producono polmoniti ripetitive dello stesso lobo. L'atelettasia di un bronco principale associata a versamento pleurico maligno (tipico del sottotipo epidermoide) può dare luogo ad un'immagine radiologica di polmone bianco ipsilaterale **senza deviazione del mediastino** (a differenza del polmone bianco per versamento pleurico od atelettasia massiva, che sposteranno il mediastino controlateralmente od ipsilateralmente).

Il carcinoma anaplastico a grandi cellule e l'adenocarcinoma si presentano generalmente come **massa periferica** ed in genere sono asintomatici fino alle fasi avanzate; l'obiettività clinica locale origina da un'irritazione pleurica, infatti si manifesta con dolore pleurico, tosse irritativa e dispnea.

Tutti possono **invadere strutture vicine** e presentarsi con un quadro d'interessamento regionale che decorre con disfonia (per infiltrazione del nervo laringeo ricorrente), malattia pleurica con o senza versamento (per interessamento pleurico), elevazione dell'emidiaframma (per infiltrazione del nervo frenico), sindrome di Horner, sindrome della vena cava superiore, aritmie ed insufficienza cardiaca (per infiltrazione miocardica), tamponamento cardiaco (per infiltrazione pericardica), ecc.

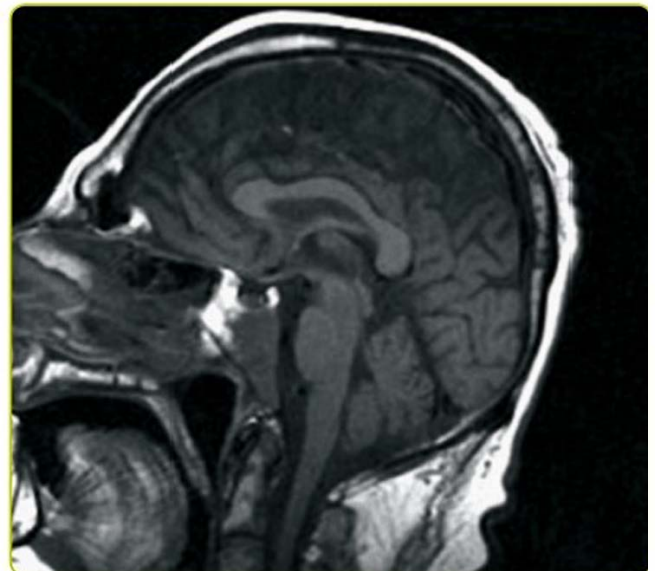



Figura 3.4: Metastasi cerebrale di SCLC.

Figura 3.5: Metastasi epatiche di tumore del polmone.

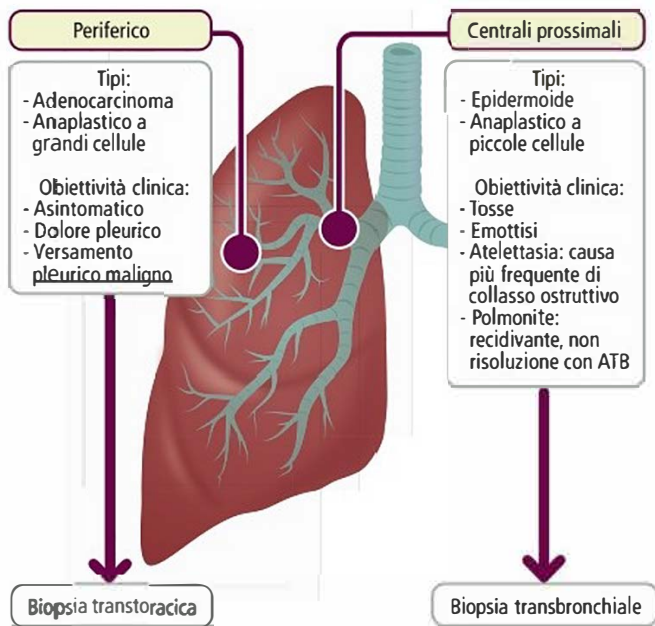



Figura 3.6: Obiettività clinica secondo la sede del tumore.

L'**interessamento linfatico regionale** consiste in adenopatie e, in taluni casi, linfangite carcinomatosa, che si manifesta con dispnea ed infiltrati interstiziali.

Le **acropachie** sono tipiche del carcinoma non microcitico e la loro comparsa in un paziente fumatore obbliga ad escludere questa condizione. Inoltre, possono comparire nelle patologie interstiziali, bronchiectasie, ecc.

Gli organi in cui il carcinoma polmonare metastatizza con maggiore frequenza sono le ghiandole surrenali ed il fegato (soprattutto il NSCLC), le ossa ed il cervello (soprattutto il SCLC). È rara la disseminazione ematogena al polmone controlaterale.

Di seguito sono esposte le caratteristiche più importanti di ogni tumore:

Carcinoma epidermoide o a cellule squamose

In passato, in Italia, è stato il tumore del polmone segnalato più frequentemente. Interessa soprattutto i lobuli superiori e in genere si presenta come una massa centrale. Al momento della diagnosi può presentare metastasi extratoraciche nel 50% dei casi, anche se la prognosi è correlata alla variante istologica. Dal punto di vista istologico, si caratterizza per la formazione di ponti intercellulari e/o cheratina (perla cornea, ma può essere assente in sottotipi molto indifferenziati). È la **causa più frequente di massa maligna cavitata** (il 20% è soggetto a cavitazione) **e della sindrome di Pancoast** (SSM18, G, 106). La sindrome di Pancoast compare in presenza di tumori localizzati a livello degli apici polmonari, fondamentalmente i carcinomi epidermoidi, che causano distruzione della prima e della seconda costa e interessamento delle radici nervose C8, T1 e T2. Si presenta con dolore localizzato su spalla-braccio, specialmente nella zona cubitale e/o atrofia dei muscoli della mano (per interessamento del plesso brachiale), nonché sindrome di Horner (per interessamento del simpatico cervicotoracico) che consiste in miosi, ptosi, enoftalmo e, in alcuni casi, disturbi della sudorazione facciale (anidrosi ipsilaterale). Questo tipo di tumore è quello che più spesso secerne una sostanza simile al PTH, con la capacità di causare ipercalcemia ed ipofosfatemia.

Figura 3.7: Sindrome di Horner provocata da un tumore di Pancoast.

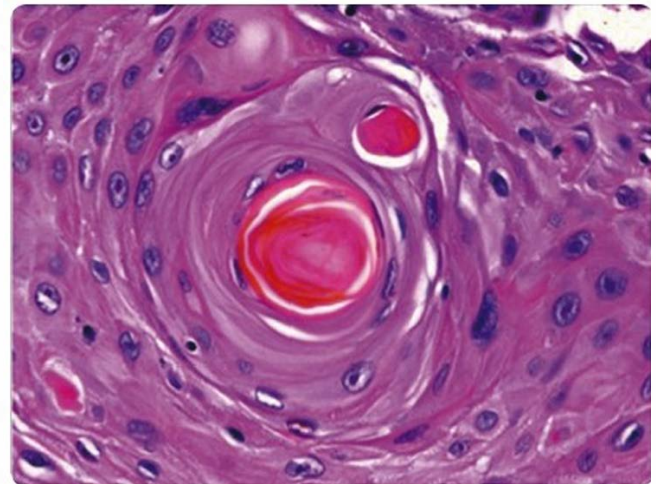



Figura 3.8: Anatomia patologica di carcinoma epidermoide del polmone.

Adenocarcinoma

È il tumore che generalmente origina sopra le **cicatrici polmonari** croniche, come le cicatrici tubercolose, e in tali casi è detto "carcinoma cicatriziale". È il tipo più frequente tra i **non** fumatori. In genere si presenta come una massa periferica ben delimitata e non cavitata. È la **causa più frequente di nodulo polmonare solitario maligno**. Di norma interessa la pleura, essendo la **causa più frequente di versamento pleurico maligno**. Può dare luogo ad osteoartropatia ipertrofica, che consiste nella presenza di acropachie unitamente a periostite e che si presenta con dolore e tumefazione. Presenta metastasi extratoraciche nell'80% dei casi. Tra i NSCLC è quello che ha la maggiore tendenza a metastatizzare per via ematogena.

Gli adenocarcinomi sono classificati in **acinare**, **papillare**, **invasivo mucinoso** (in passato bronchiolo-alveolare mucinoso), **lepidico** (in passato bronchiolo-alveolare non mucinoso), **micropapillare** e **solido**. Questa classificazione è importante poiché l'adenocarcinoma a pattern lepidico è associato ad una prognosi migliore (sopravvivenza del 95% a 5 anni) rispetto al pattern papillare ed acinare. Il sottotipo micropapillare è quello associato alla prognosi peggiore.

Nei sottotipi di adenocarcinoma invasivo mucinoso e lepidico (in passato bronchiolo-alveolare) le cellule neoplastiche si dispongono all'interno degli alveoli e tendono a diffondere per via endobronchiale, senza infiltrazione del parenchima adiacente. Alla radiografia del torace, possono presentarsi come nodulo periferico o come infiltrato parenchimale interstiziale.

Carcinoma anaplastico a piccole cellule (SCLC), a chicco d'avena, microcitico o "oat cell"

A livello radiologico è tipica la presenza di una massa centrale e di adenopatie. È il tumore che più frequentemente secerne ormoni-peptidi, pertanto **è quello che con maggiore frequenza produce sindromi paraneoplastiche** (SSM18, G, 104):

- Iponatriemia da inappropriata secrezione di ADH o secrezione del peptide natriuretico atriale.
- Ipopotassiemia da secrezione ectopica di ACTH.
- È la **causa più frequente di sindrome della vena cava superiore** (insieme ai linfomi), della sindrome di Eaton-Lambert, della cecità retinica, della degenerazione cerebellare subacuta e della disfunzione corticale paraneoplastica
  La sindrome della vena cava superiore è caratterizzata clinicamente da comparsa di edema a mantellina al collo ed al volto e radiograficamente da slargamento mediastinico.

(SSM19, G, 106)

- *Acanthosis nigricans*.

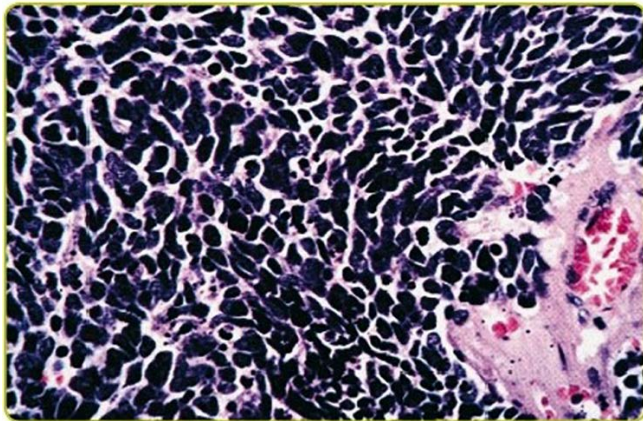



Figura 3.9: Anatomia patologica di carcinoma microcitico del polmone.

Si presenta come malattia anatomicamente localizzata alla diagnosi solo nel 30% dei casi. Per di più, nel 70% circa di questi casi, si renderanno evidenti in seguito delle metastasi extratoraciche, prevalentemente intracraniche. Questo è il motivo per cui il microcitoma è considerato quasi per definizione un tumore disseminato alla diagnosi.
Nel 90% dei SCLC si riscontra la delezione 3p.

Carcinoma anaplastico a grandi cellule

È il sottotipo con maggiore tendenza a cavitazione dopo il carcinoma epidermoide. In genere si presenta come una massa periferica o nodulo. Presenta metastasi extratoraciche nell'80% dei casi. Come sindrome paraneoplastica può dare luogo a ginecomastia.

Tumori polmonari metastatici (SSM18, G, 20)

Dal punto di vista clinico, i tumori polmonari metastatici decorrono più spesso con linfangite carcinomatosa rispetto a quelli primari.

La malattia metastatica polmonare in genere è incurabile, ma, in taluni casi, è possibile resecare metastasi polmonari singole o multiple con finalità curativa. A tal fine il paziente deve soddisfare le seguenti condizioni:

- Tumore primario trattato e senza evidenza di malattia residua.
- Assenza di metastasi extrapolmonari.
- Tutte le metastasi rimangono incluse nella resezione prevista.
- Il paziente è in grado di tollerare la resezione polmonare.

Il tumore primario con miglior tasso di successo di metastasectomia polmonare è l'**osteosarcoma**.

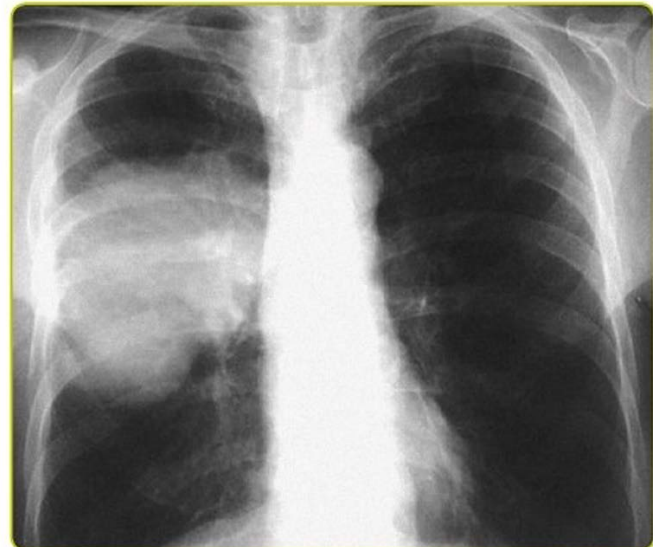



Figura 3.10: Carcinoma broncopolmonare centrale.

	SEDE	DATI CARATTERISTICI
EPIDERMOIDE	Centrale (atelettasia)	- È quello che si cavita con maggiore frequenza - Sindrome di Pancoast - Ormoni PTH-simili (ipercalcemia)
ANAPLASTICO A PICCOLE CELLULE O "OAT CELL"		- È quello associato alla prognosi peggiore - Sindrome della vena cava superiore - Sindromi paraneoplastiche - Degenerazione cerebellare subacuta
ADENOCARCINOMA	Periferico	- È il più frequente - Più frequente sopra le aree cicatriziali (TBC) - Comporta un interessamento della pleura - Osteoartropatia ipertrofica
ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE		- Cavitazione 20% - Ginecomastia

Tabella 3.1: Caratteristiche principali dei tumori polmonari.

Diagnosi, tecniche di stadiazione e stadio

(SSM15, S, 20) (SSM18, G, 80)

Sia l'anamnesi che l'esame obiettivo sono due aspetti fondamentali di cui tenere conto ai fini della valutazione del paziente con sospetto tumore del polmone.

Di fronte al sospetto clinico di tumore del polmone, il primo passo da compiere è eseguire una **radiografia del torace.** Poiché la maggioranza dei tumori si sviluppa lungo le vie aeree principali, i segni radiografici più frequenti sono la dilatazione ilare (per tumore o presenza di adenopatie mediastiniche) e l'atelettasia. L'ostruzione di un bronco principale o lobare provoca un'immagine di atelettasia parziale o totale, che si associa spesso ad un addensamento distale (detto segno di Golden).

La diagnosi specifica (istologica) dei tumori maligni nella maggioranza dei casi si formula con la **fibrobroncoscopia**. Per ottenere una resa diagnostica adeguata, è necessario eseguire 3-4 biopsie ed associarle all'esame citologico del broncoaspirato. Nel caso di tumori centrali, basterà l'esecuzione di una **biopsia bronchiale,** mentre in quelli periferici e di dimensioni <3 cm, la resa diagnostica sarà minore, pertanto si dovrà eseguire una **biopsia transbronchiale** od anche una **biopsia transtoracica o transparietale.** Una volta formulata la diagnosi, è necessario stabilire l'estensione tumorale, volta a escludere l'interessamento mediastinico o la presenza di metastasi a distanza che rappresentano una controindicazione alla chirurgia con finalità curativa.

Al fine di valutare l'estensione tumorale all'interno del torace, la tecnica d'elezione è la **TC del torace** che consente di valutare la presenza di adenopatie mediastiniche. Di norma la presenza di adenopatie mediastiniche maggiori di 1 cm di diametro alla TC obbliga a confermarne la natura neoplastica con istologia mediante esplorazione chirurgica del mediastino (**mediastinoscopia, mediastinotomia o toracoscopia**) o mediante broncoscopia ecoguidata, prima di valutare l'exeresi del tumore.

L'esplorazione chirurgica è controindicata in presenza di una patologia neoplastica disseminata in sede extramediastinica e quando il paziente non sia in grado di tollerare un futuro intervento chirurgico di resezione polmonare **(inoperabilità)**. È invece indicata al riscontro di adenopatie patologiche alla TC del torace nei SNCLC e nei carcinomi a piccole cellule di stadio I. In assenza di adenopatie alla TC occorre valutare l'esecuzione di queste tecniche nei tumori ilari o nel tumore di Pancoast; malgrado ciò, in alcuni centri è prassi sistematica prima della chirurgia con finalità curativa. La tendenza attuale consiste nel valutare la necessità di esplorazione chirurgica mediante **PET-TC**. La tecnica di esplorazione chirurgica del mediastino più abituale è la mediastinoscopia.

- **Mediastinoscopia**
  Rappresenta la tecnica d'elezione nella valutazione delle adenopatie paratracheali destre, tracheo-bronchiali prossimali e sottocarenali. Questa tecnica è utile ai fini della visualizzazione del mediastino medio. Il suo impiego è gravato dal rischio di diverse complicanze, tra cui le più frequenti sono la paralisi del nervo ricorrente sinistro e l'infezione della ferita chirurgica e, le più gravi, la mediastinite e l'emorragia. Le adenopatie che si trovano nella finestra aorto-polmonare e nelle stazioni preaortiche sono inaccessibili alla mediastinoscopia e richiedono la **mediastinotomia anteriore o toracoscopia**.
- **Broncoscopia ecoguidata**
  Consiste nell'esecuzione di una broncoscopia e puntura transbronchiale o transtracheale delle adenopatie, guidata mediante ecografia. Si tratta di una tecnica divenuta popolare negli ultimi anni, con una sensibilità dell'87% ed associata ad un numero sensibilmente inferiore di complicanze rispetto alla mediastinoscopia. È utile per lo studio delle adenopatie paratracheali bilaterali, tracheobronchiali, sottocarenali ed ilari. In caso di esito negativo alla puntura mediante ecobroncoscopia, occorre realizzare una mediastinoscopia, che pertanto conserva il titolo di "gold standard".
- **Mediastinotomia**
  È indicata nei carcinomi del lobo superiore sinistro ed in quelli del bronco principale sinistro. Questa tecnica è utile ai fini della visualizzazione del mediastino anteriore.
- **Toracoscopia**
  È indicata quando alla TC si osserva la presenza di adenopatie paratracheali destre, aortopolmonari, paraesofagee e nel legamento polmonare, nonché nella valutazione di versamento pleurico.

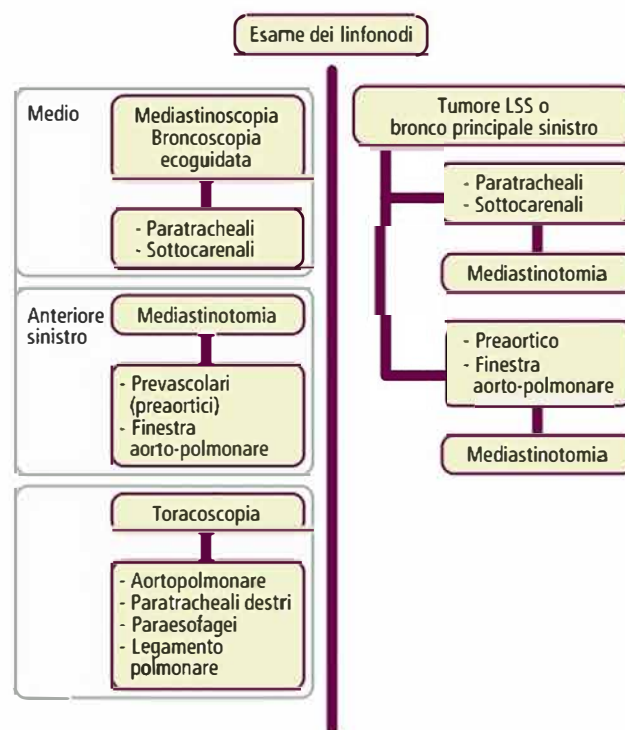



Figura 3.11: Tecniche chirurgiche per la classificazione linfonodale.

La **risonanza magnetica** è superiore alla TC nei seguenti casi:
- Adenopatie nella regione sottocarenale e/o finestra aortopolmonare.
- Interessamento della vena cava superiore, delle arterie polmonari e del cuore.
- Valutazione dei tumori apicali (tumore di Pancoast), perché delimita meglio l'invasione del plesso brachiale, dell'arteria succlavia e del canale midollare.

La **scintigrafia ossea** è indicata in presenza di dolori ossei e altri dati indicativi di metastasi ossee (ipercalcemia, ↑ fosfatasi alcalina, ecc.).
La **TC cranio** è indicata in presenza di sintomatologia neurologica e nel carcinoma polmonare microcitico.

Ottava classificazione IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) dei carcinomi non microcitici, NSCLC (2017)

- **T (tumore)**
  - T0
    Assenza di evidenza di tumore a distanza.
  - Tx
    Cellule tumorali (nell'espettorato o nel campione di lavaggio broncoalveolare) senza che il tumore sia visibile all'imaging od alla fibroscopia.
  - Tis
    Tumore *in situ*.
  - T1
    Tumore ≤3 cm (diametro maggiore) avvolto da parenchima o pleura viscerale, senza evidenza d'invasione oltre il bronco lobare. Si suddivide in:
    - T1a: ≤ a 1 cm
    - T1b: ≤ a 2 cm
    - T1c: ≤ a 3 cm
  - T2
    Si considera T2 con qualsiasi delle seguenti caratteristiche:
    - Tumore >3 cm e ≤5 cm.
      Si suddivide in:
    - T2a≤4 cm
    - T2b≤5 cm.
    - Qualsiasi dimensione se produce:
      - Invasione della pleura viscerale, senza invasione di quella parietale.
      - Atelettasia e/o polmonite post-ostruttiva lobare/bilobare/totale del polmone.
  - T3
    Dimensione compresa tra 5 cm e 7 cm o:
    - Qualsiasi dimensione con invasione della pleura parietale e pertanto di:
      - Parete toracica (tipica di Pancoast).
      - Pleura mediastinica.
      - Pericardio parietale.
      - Nervo frenico.
    - Noduli multipli in uno stesso lobo polmonare.
  - T4
    Dimensione >7 cm con interessamento del mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, esofago, corpi vertebrali, diaframma o carena. Si considera T4 anche la presenza di nodulo/noduli tumorali in diversi lobi ipsilaterali.
    Analogamente, sono ritenuti T4 l'infiltrazione del nervo ricorrente e la sindrome della vena cava superiore, quando causate da invasione tumorale diretta (oppure da metastasi linfonodali).
- **N (linfonodi)**
  - Nx
    I linfonodi regionali non possono essere valutati.
  - N0
    Non si osserva coinvolgimento dei linfonodi (per poter affermare che siamo di fronte ad uno stadio N0, è necessario effettuare la biopsia di sei o più linfonodi).
  - N1
    Coinvolgimento dei linfonodi peribronchiali od ilari ipsilaterali.
  - N2
    Coinvolgimento dei linfonodi mediastinici ipsilaterali e/o sottocarenali.
  - N3
    Altro: coinvolgimento dei linfonodi ilari o mediastinici controlaterali, scaleni o sopraclaveari (ipsilaterali o controlaterali).
- **M (metastasi)**
  - Mx
    Non è possibile valutare la presenza di metastasi.
  - M0
    Assenza di metastasi.
  - M1
    Malattia metastatica. Sottoclassificata in:
    - M1a
      Metastasi intratoracica, definita come noduli polmonari controlaterali, versamento pleurico/pericardico maligno.
    - M1b
      Singola metastasi, extratoracica.
    - M1c
      Multiple metastasi extratoraciche.

N1: Peribronchiali e/o iliari ipsilaterali, estensione diretta

N2: Mediastinici ipsilaterali e/o sottocarenali

N3: Mediastinici o iliari controlaterali; dello scaleno anteriore o sopraclaveari ipsi o controlaterali

NX: Non possono essere valutati i linfonodi regionali
N0: Assenza di metastasi ai linfonodi regionali

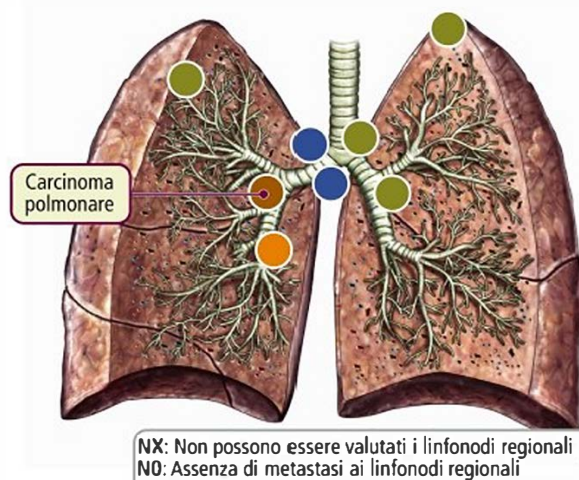



Figura 3.12: Classificazione linfonodale del tumore del polmone. *©Asklepios Medical Atlas / Science Photo Library.*

	T1	T2a / T2b	T3	T4
N0	Ia	Ib / IIa	IIb	IIIa
N1	IIb	IIb	IIIa	IIIa
N2	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
N3	IIIb	IIIb	IIIc	IIIc

	T1	T2a / T2b	T3	T4
N0	chir	chir ± CT? / chir ± CT	chir ± CT	CT+ RT ± chir
N1	chir ± CT	chir ± CT / chir ± CT	chir + CT	CT + RT ± chir
N2	CT ± chir	CT ± chir	CT ± chir	CT ± RT
N3	CT ± RT	CT ± RT	CT ± RT	CT ± RT

chir = chirurgia

Figura 3.13: Stadi del NSCLC.

Stadiazione del carcinoma microcitico (SCLC)

Di recente è stata introdotta la prassi di classificare con TNM anche il SCLC, laddove trovano impiego gli stessi criteri adottati per il NSCLC ma in linea generale, se ne definiscono due:

- **Malattia limitata (30%)**
  Malattia circoscritta nell'emitorace ipsilaterale alla lesione, circondabile all'interno di un campo di radioterapia. Può essere qualsiasi T (eccetto in presenza di noduli multipli in un emitorace che non possono essere circondati in un campo per RT), N1/2, M0.
- **Malattia disseminata (70%)**
  Malattia che coinvolge l'emitorace controlaterale alla lesione. Può essere qualsiasi T (anche noduli multipli in un emitorace che non possono essere circondati in un campo per RT), qualsiasi N, M1a/b.

Chirurgia nel tumore del polmone

La migliore opzione terapeutica nel tumore del polmone, specialmente in quello non microcitico (NSCLC) in cui è il trattamento d'elezione, è l'exeresi chirurgica. Per poter procedere con l'intervento, si deve confermare la **resecabilità** del tumore e l'**operabilità** del paziente:

Resecabilità

È la possibilità di conseguire un'exeresi completa e dipende dalle caratteristiche del **tumore** (sede ed estensione).

Configurano **non resecabilità** i seguenti quadri:

- NSCLC di stadio IV (anche se in casi concreti come metastasi cerebrale unica si sceglie la resezione).
- NSCLC di stadio IIIb.
- NSCLC di stadio IIIa-T4, in alcuni casi di coinvolgimento di organi nobili.
- Carcinoma microcitico allo stadio >I.

Operabilità

I criteri di operabilità indicano il **rischio di mortalità perioperatoria** del paziente, non la tolleranza funzionale dopo la chirurgia. L'operabilità dipende pertanto dalle caratteristiche del **paziente**.

Il criterio principale di operabilità si basa sul **FEV_1**:

- FEV_1 >2.000 ml o >80% del valore teorico
  Operabile.
- FEV_1 <2.000 ml o <80% del valore teorico
  Occorre calcolare il **FEV_1 post-operatorio predetto** con una scintigrafia di perfusione:
  - FEV_1 post-operatorio predetto >1.000 ml o >40%: Operabile
  - FEV_1 post-operatorio predetto <800 ml <30%: Non operabile.
  - FEV_1 post-operatorio predetto fra il 30 e il 40%: Valutare altri criteri (consumo di O_2, diffusione, ecc.).

(SSM15, S, 7)

Altri criteri d'**inoperabilità** sono:

- DLCO <60% del valore teorico (si calcola in caso di sospetta BPCO od in caso di somministrazione di CT d'induzione).
- CV <45% del valore teorico irreversibile.
- $PaCO_2$ >45 mmHg irreversibile.
- Ipertensione polmonare grave.
- Prova da sforzo con consumo massimo di O_2 <15 ml/kg/min.
- IMA nei precedenti 3 mesi.
- Aritmia ventricolare non controllabile.
- Malattie associate ed incontrollabili.
- Cattivo stato clinico (Karnofsky ≤40%).

Complicanze post-chirurgiche

Le principali complicanze post-chirurgiche immediatamente successive alla realizzazione di una lobectomia o pneumectomia finalizzata al trattamento del cancro del polmone sono:

- Dovute all'intervento stesso
  Emorragia, insufficienza respiratoria, fistola bronchiale, atelettasia, pneumotorace, torsione lobare, enfisema sottocutaneo ed infezioni (del polmone, del liquido pleurico o della ferita chirurgica).
- Dovute all'anestesia
  Ipoventilazione, insufficienza respiratoria, atelettasia, accumulo di secrezioni, ecc.
- Dovute a comorbilità
  Broncospasmo, TEP, edema polmonare, IMA, aritmie, ecc.

Trattamento del carcinoma non microcitico del polmone (NSCLC)

Carcinoma *in situ*

È possibile optare per la resezione conservativa o per la somministrazione di ematoporfirina per via endovenosa.

Stadi I-IIIa

Questi stadi sono, in linea generale, candidati a **chirurgia con finalità curativa**. L'estensione della resezione dipenderà dalla sede del tumore, laddove quella più frequente è la lobectomia, però sono possibili anche resezioni più ampie (bilobectomia, pneumectomia) e più conservative (segmentectomia) **(SSM20, G, 100; SSM19, G, 27)**.

Se il paziente è **inoperabile**, si può optare per un intervento di ablazione con radiofrequenze o crioablazione (preferibile in tumori d'estensione ridotta) radioterapia ablativa (preferibile in quelli più estesi).

In questo gruppo di tumori l'approccio principale è la chirurgia, però in determinati stadi la chemioterapia (CT), specialmente quella preoperatoria (CT neoadiuvante) è fondamentale.

- **Stadio I**
  Chirurgia senza CT. Allo **stadio Ia**, la CT è controindicata. Allo **stadio Ib**, l'aggiunta di chemioterapia potrebbe essere valutata in pazienti selezionati.
- **Stadio II**
  Chirurgia + CT adiuvante post-operatoria, che ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza. In casi selezionati si opta per una chirurgia isolata.
- **Stadio IIIa-T3N1**
  Chirurgia + CT adiuvante post-operatoria. La CT adiuvante migliora le possibilità di remissione completa ed aumenta la sopravvivenza. In questo stadio, la **CT neoadiuvante**, pur riportando un vantaggio simile a quello della chemioterapia post-operatoria, **non è attualmente raccomandata** nella pratica clinica.
- **Stadio IIIa-N2**
  CT neoadiuvante e, nel caso in cui lo stadio N raggiunga N0/N1, si eseguirà successivamente l'intervento.
- **Stadio IIIa-T4 per noduli multipli ipsilaterali**
  CT neoadiuvante + chirurgia con finalità curativa.
- **Stadio IIIa-T4 per coinvolgimento mediastinico**
  Il trattamento è **palliativo**. Si somministra CT e RT e, inoltre, si deve valutare **il grado di coinvolgimento mediastinico**, che definirà la resecabilità o meno del tumore in funzione degli organi coinvolti. Laddove è possibile la resezione, si procede all'intervento chirurgico con finalità palliativa. La resezione della carena si esegue in casi molto selezionati e comporta un'elevata mortalità post-operatoria, così come una notevole morbilità (polmonite, fistole broncopleuriche, rottura di vasi, empiema ed insufficienza del moncone).

Stadi IIIb-IV

Gli stadi IIIb e IV **non sono resecabili** (ricorda che un N3 indipendentemente da T, è sempre una controindicazione assoluta per la chirurgia) e in caso di malattia localmente avanzata non resecabile il trattamento consiste nella chemio-radioterapia concomitante. Il regime di chemioterapia solitamente impiegato è una doppietta contenente platino (es. cisplatino-etoposide, carboplatino-paclitaxel).

Nei pazienti con malattia avanzata la scelta del trattamento è condizionata da diversi fattori, in particolar modo dalla presenza di specifiche alterazioni molecolari che possano essere il bersaglio di nuovi farmaci biologici:

Malattia oncogene-addicted

- Mutazioni di EGFR (recettore del fattore di crescita epidermico): il trattamento di prima linea nei pazienti con mutazioni comuni di EGFR (ex19del, L858R) è rappresentato da un inibitore tirosin-chinasico di EGFR di prima generazione (gefitinib, erlotinib) o di seconda generazione (afatinib). Attualmente non ci sono dati certi circa la superiorità di uno di questi farmaci rispetto agli altri.
  Dopo circa 10-14 mesi dall'inizio del trattamento i pazienti sviluppano resistenza e vanno dunque incontro a progressione di malattia. Il meccanismo di resistenza predominante è rappresentato dalla mutazione T790M nell'esone 20 di EGFR.
  In presenza di tale mutazione al momento della progressione della malattia, è indicato per il trattamento un inibitore tirosin-chinasico di terza generazione (osimertinib). **(SSM20, G, 19)**
  Dunque tutti i pazienti EGFR mutati dovrebbero essere sottoposti a nuova genotipizzazione al momento della progressione di malattia tramite prelievo di DNA tumorale circolante o, in caso di negatività di T790M su DNA tumorale circolante, tramite biopsia.
  Recentemente è stata posta indicazione all'utilizzo di osimertinib anche nel trattamento di prima linea dei pazienti EGFR mutati, indipendentemente dalla presenza della mutazione T790M.
- Riarrangiamenti di ALK: in Italia è approvato l'uso in prima linea di crizotinib (inibitore tirosin-chinasico di ALK di prima generazione) o alectinib (inibitore tirosin-chinasico di ALK di seconda generazione). Alectinib si è dimostrato superiore rispetto a crizotinib ed è pertanto preferibile nel trattamento in prima linea. In caso di progressione di malattia dopo trattamento con crizotinib è indicato ricorrere a trattamento con alectinib o ceritinib, entrambi inibitori tirosin-chinasici di ALK di seconda generazione.
- Riarrangiamenti di ROS1: il trattamento di prima linea con crizotinib è considerato l'opzione terapeutica di prima scelta.

Malattia non oncogene-addicted

- In assenza di alterazioni molecolari suscettibili di terapia con farmaci a bersaglio molecolare, il trattamento consiste nell'immunoterapia o nella chemioterapia, a seconda del livello di espressione di PD-L1 e dell'istotipo.
- Nei pazienti con espressione di PD-L1 >= 50%, indipendentemente dall'istotipo, il trattamento indicato in prima linea è con pembrolizumab (anticorpo monoclonale anti PD-1).
- Nei pazienti con espressione di PD-L1 <50% è indicato in prima linea il trattamento chemioterapico. Il regime standard di chemioterapia è rappresentato da una doppietta contenente un derivato del platino (preferibilmente il cisplatino) associato a un agente di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxano).
- Nei pazienti con NSCLC a istologia non squamosa candidati a chemioterapia di prima linea è possibile considerare l'impiego di pemetrexed in associazione al derivato del platino oppure l'aggiunta alla doppietta contenente platino di bevacizumab. Quest'ultimo è un anticorpo monoclonale anti-VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) con effetto antiangiogenico.
- Nei pazienti in progressione dopo una prima linea di chemioterapia è possibile intraprendere una immunoterapia con nivolumab (anticorpo monoclonale anti PD1), atezolizumab (anticorpo monoclonale anti PDL1) o con pembrolizumab (quest'ultimo solo nei pazienti con espressione di PD-L1 >= 1%).
- Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia adenocarcinoma, l'aggiunta di nintedanib (inibitore tirosin-chinasico anti-VEGFR) a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti andati incontro a rapida progressione dopo l'inizio della chemioterapia di prima linea.

Ricorda...

Stadi I-IIIa:
Chirurgia con finalità **curativa**
(IIIaN2: CT neoadiuvante e chirurgia solo se ↓ N)

Stadio IIIb:
Trattamento combinato CT-RT concomitante
(doppietta contenente platino)

Stadio IV:
Farmaci a bersaglio molecolare (oncogene-addicted)
o immunoterapia o doppietta contenente platino
(non oncogene-addicted)

Altre terapie nel trattamento del NSCLC

La **radioterapia** locale contribuisce al controllo dei sintomi locali. Si può trattare con radioterapia palliativa in caso di metastasi ossee dolorose, compressione midollare, dispnea, paralisi di corda vocale o tamponamento cardiaco per versamento pericardico tumorale.

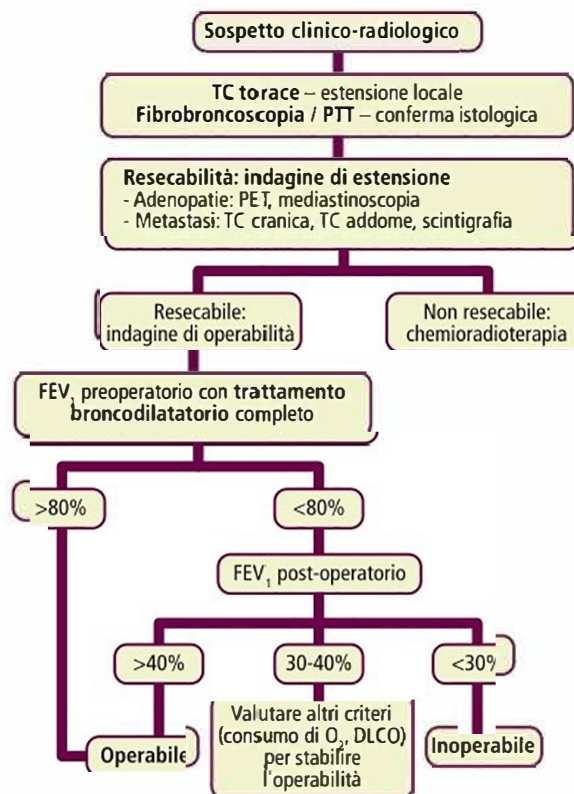



Figura 3.14: Algoritmo diagnostico-terapeutico del NSCLC.

Nel **tumore di Pancoast** è indicata la chirurgia preceduta da **RT neoadiuvante**. Se il paziente rifiuta l'intervento chirurgico, un'alternativa valida è il trattamento esclusivo con RT locale, che, in assenza di coinvolgimento dei linfonodi (T3N0M0, stadio IIb), presenta tassi di sopravvivenza solo lievemente inferiori ai pazienti sottoposti anche a chirurgia.

La radioterapia è inoltre indicata come trattamento adiuvante di fronte a **resezioni incomplete** con margini di resezione interessati, per ridurre il tasso di recidive locali.
In caso di versamento pleurico maligno, si procederà a drenaggio e, se recidiva, a pleurodesi. Il trattamento d'elezione nella sindrome della vena cava superiore si basa sulla somministrazione di diuretici, corticosteroidi e radioterapia locoregionale.

Trattamento del carcinoma microcitico del polmone (SCLC)

Il carcinoma microcitico è, per storia naturale, una malattia sistemica. Per questo motivo **la base del trattamento è la CT**, sia nella malattia limitata sia in quella estesa. **(SSM17, G, 26)**

Malattia localizzata

In alcuni casi eccezionali di diagnosi molto precoce del tumore (equivalente allo stadio I del TNM) si può trattare con **chirurgia + CT** adiuvante (successiva). Se l'escissione dei linfonodi mediastinici in corso d'intervento consente di rilevare la presenza di neoplasie maligne sui linfonodi stessi, si aggiungerà RT.

Nei casi restanti, il trattamento d'elezione è **CT + RT** coadiuvante sul tumore e sui linfonodi coinvolti. Laddove si osservi remissione dopo trattamento, si dovrà sottoporre il paziente ad una **RT cranica** profilattica.

Malattia disseminata

Il trattamento d'elezione è la **CT** con finalità palliativa associata ad un trattamento di supporto. Laddove anche in questo caso si osservi remissione, si dovrà adottare una **RT** profilattica.

Ricorda...

Malattia localizzata:
CT + RT (stadio I: chirurgia + CT)
Malattia disseminata:
CT
In presenza di remissione completa:
RT cranica profilattica

Prognosi

Il cancro del polmone è la causa principale di morte per cancro. La variante con prognosi peggiore è quella microcitica per la capacità di metastatizzare rapidamente (la sopravvivenza a 5 anni in stadi localizzati è del 31%, mentre negli stadi estesi non supera il 2%).

Negli altri tumori (NSCLC) la dimensione del tumore primario influisce sulla sopravvivenza di stadio I, mentre il numero di linfonodi coinvolti (N1) è il fattore prognostico più importante nello stadio II. La sopravvivenza a 5 anni oscilla tra il 50% degli stadi IA a solo l'1% degli stadi IV.

3.3. Neoplasie polmonari benigne

Rappresentano una percentuale pari a circa il 5% dei tumori polmonari primari. Gli istotipi più frequenti sono l'amartoma (il più frequente) e l'adenoma bronchiale.

Adenoma bronchiale

Fra questi, l'80-90% sono tumori carcinoidi. Anche se può presentarsi come tumore periferico, nell'80% dei casi il carcinoide è generalmente a **sede centrale** e decorre con tosse cronica, emottisi (poiché è molto vascolarizzato) o atelettasia. Di fronte ad un paziente di età inferiore a 40 anni, **non fumatore**, con neoplasia polmonare centrale, dovremo sospettare un tumore carcinoide.

Ricorda...

Carcinoide, **C**entrale e < **Q**uarant'anni

Il carcinoide è un tumore derivato dalle cellule di Kultschitsky del sistema APUD, che presentano granuli neuroendocrini e secernono sostanze vasoattive, pertanto possono presentare sintomi caratteristici (ma poco frequenti) di **sindrome carcinoide**: arrossamento facciale, ipotensione, febbre, diarrea e vomito. La sindrome carcinoide può comparire senza metastasi epatiche, poiché le sostanze vasoattive sono secrete direttamente nella circolazione sistemica (i carcinoidi del tratto digestivo necessitano invece della presenza di metastasi epatiche che secernono le sostanze).
(Si studia in Endocrinologia)

Nel 10% dei casi si comporta come un tumore aggressivo (carcinoide atipico, maligno o di tipo 2) e presenta metastasi, fondamentalmente nel fegato e nei linfonodi.
Benché siano tumori molto vascolarizzati, la diagnosi deve essere formulata in base ai risultati della biopsia.
Il trattamento d'elezione è la resezione chirurgica.

Amartoma

È un tumore derivato da tessuto polmonare normale, che in genere esordisce in pazienti di età superiore a 60 anni, in **sede periferica**. In genere è silente. Non necessita di trattamento. A livello radiografico si presenta con un'immagine patognomonica definita **calcificazione a pop-corn**. In assenza di questa caratteristica, si deve procedere a resezione chirurgica per escludere una possibile origine maligna.

Figura 3.15: Amartoma polmonare. Calcificazioni a pop-corn.

CAPITOLO 4 MALATTIE DELLA PLEURA

4.1. Versamento pleurico

Per le sue caratteristiche, e a fini diagnostici, si classifica in trasudati ed essudati.

Segni clinici

È caratteristico il dolore pleurico (manifestazione clinica più frequente), acuto e pungente che aumenta con i movimenti inspiratori, la tosse o lo starnuto. Generalmente ha sede nel costato, anche se può originare in altre sedi per la diversa innervazione della pleura. Altri sintomi con cui può decorrere sono dispnea (dipendente maggiormente dalla rapidità d'instaurazione del versamento che dalla quantità di liquido), tosse non produttiva o febbre. **(SSM14, C, 8)**

Figura 4.1: Versamento pleurico sinistro.

Diagnosi

All'esame obiettivo si evidenzia la riduzione del murmure vescicolare, con scomparsa del fremito vocale tattile e suono ottuso alla percussione, nella zona del versamento. All'auscultazione polmonare può essere percepibile il tipico sfregamento pleurico.

In caso di sospetto versamento pleurico, il primo passo da compiere è una **radiografia del torace** in proiezioni PA e laterale; la proiezione in decubito laterale sull'emitorace interessato consente di valutarne la significatività (>1 cm). Il riscontro più frequente è l'annullamento dell'angolo costo-frenico posteriore alla radiografia laterale del torace. Se la quantità di versamento è superiore, si può altresì apprezzare l'annullamento dell'angolo costo-frenico laterale alla radiografia postero-anteriore. Tuttavia, l'immagine più tipica di versamento pleurico è la presenza di un'opacità omogenea delimitata superiormente da una linea curva, disposta dall'alto verso il basso e dall'esterno verso l'interno (menisco pleurico o linea di Ellis-Damoiseau). Altre possibilità, più tipiche, sono l'elevazione di un emidiaframma nel versamento subpolmonare o l'opacizzazione di un intero emitorace con dislocazione controlaterale del mediastino a fronte di un versamento massivo.

L'**ecografia toracica** è un esame molto sensibile nel rilevare la presenza di versamento pleurico ed è particolarmente utile per le forme atipiche, come i versamenti lobulati o incapsulati.

Laddove si confermi la presenza di liquido pleurico libero, si rende necessaria la **toracentesi** ai fini dell'analisi biochimica, microbiologica e citologica del liquido. L'**esame biochimico** consente la classificazione dei versamenti pleurici in essudati e trasudati.

Criteri di Light

Se il versamento è in linea con almeno uno dei seguenti **criteri di Light**, si classificherà come essudato:

Proteine nel liquido pleurico / proteine sieriche >0,5
LDH nel liquido pleurico / LDH nel siero >0,6
LDH nel liquido pleurico >2/3 del limite della norma nel siero

Inoltre consente di analizzare altri parametri come il glucosio (<30 mg/dl tipicamente nel versamento reumatoide), colesterolo, trigliceridi, amilasi (tipicamente nella pancreatite, nelle neoplasie o nella perforazione esofagea).

Anche l'**esame citologico** può fornire un orientamento:

- Ematocrito (la presenza di liquido sanguinolento con ematocrito >1% deve orientare verso un versamento pleurico maligno, TEP o traumatico).
- Prevalenza di polimorfonucleati
  Si correla a processi acuti (>10.000/cc indice di versamento para-pneumonico od empiema) e TBC iniziale.
- Prevalenza mononucleare
  Processi cronici (la presenza di linfociti >50% orienta verso un'origine tubercolare o tumorale o una malattia autoimmune come l'artrite reumatoide).
- Eosinofili nel liquido pleurico
  Possono comparire in presenza di sangue, idropneumotorace ed in versamenti secondari a vasculite o farmaci.
- Presenza di cellule neoplastiche (es. adenocarcinoma polmonare).

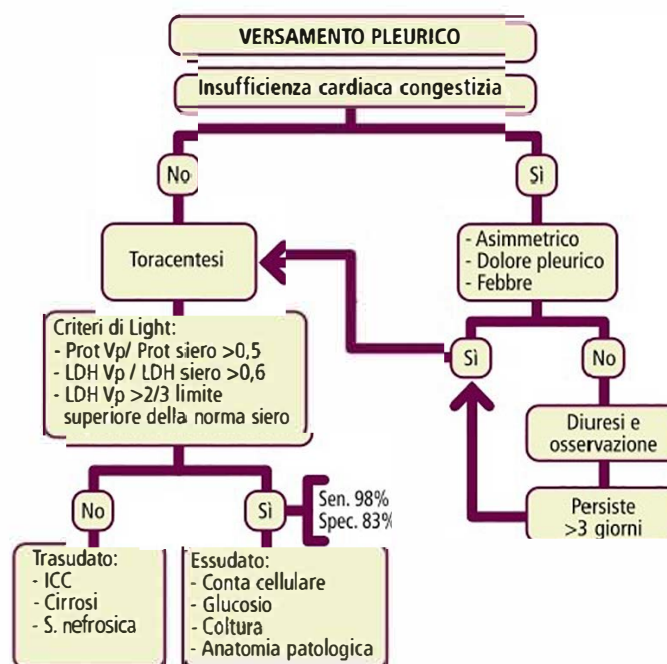



Figura 4.2: Schema diagnostico del versamento pleurico.

L'**esame microbiologico** sarà eseguito con determinazione di Gram, di BAAR (bacilli acido-alcol-resistenti) e coltura del liquido.

La **biopsia pleurica chiusa** è un metodo piuttosto invasivo che si realizza quando non si è giunti ad una diagnosi eziologica dell'essudato con toracocentesi. Se anche questo esame non consente di formulare una diagnosi, si procederà alla **toracoscopia** o **videotoracoscopia** con realizzazione di biopsie guidate.

Diagnosi differenziale dei trasudati

Insufficienza cardiaca congestizia

È la causa più frequente di trasudato. Inoltre, è la causa più frequente di versamento nei Paesi sviluppati.

Nella quasi totalità dei casi è bilaterale (se è monolaterale, ha sede sul lato destro). La diagnosi è clinica, non essendo necessaria la toracentesi, salvo quando il versamento è unilaterale. In quest'ultimo caso, il versamento pleurico può essere associato a dolore pleurico e febbre e non si risolve con il trattamento dell'ICC.

Sindrome nefrosica e cirrosi epatica

Il versamento è correlato con ipoalbuminemia. Il trattamento mira alla gestione della patologia di base.

Diagnosi differenziale degli essudati

Versamento parapneumonico

È la causa più frequente di essudato. Si associa a polmonite batterica, ascesso polmonare o bronchiectasia.

In linea generale, in caso di versamento parapneumonico, si deve prelevare un campione di liquido pleurico (toracentesi), salvo laddove il versamento sia minore di 10 mm in decubito laterale. Può evolvere in empiema.

Si parla di **empiema** in presenza di liquido pleurico purulento e/o colorazione di Gram o coltura positivi. La presenza di un pH inferiore a 7,20 favorisce lo sviluppo batterico (e quindi di un empiema). La maggioranza degli empiemi origina da un versamento para-pneumonico ed i germi coinvolti più di frequente sono *S. aureus* e *H. influenzae*. Con il passare del tempo, la formazione di aderenze fa sì che il liquido pleurico libero si organizzi (empiema saccato).

Il trattamento dipenderà dalle caratteristiche dell'essudato:

- Se il glucosio nel liquido pleurico è maggiore di 40 mg/dl ed il pH è maggiore di 7,20, il trattamento sarà medico.
- Se il glucosio nel liquido pleurico è minore di 40 mg/dl o il pH è inferiore a 7,20 o la colorazione di Gram rileva la presenza di materiale purulento macroscopico o microrganismi, è necessario procedere con posizionamento di **tubo di drenaggio** ai fini dello svuotamento del liquido pleurico.
- In presenza di empiema saccato, si deve procedere a somministrazione di fibrinolitici per instillazione nella cavità pleurica e, in caso di mancata risposta, si praticherà una toracotomia con sbrigliamento della cavità. In ultima istanza, si procederà a decorticazione.

Versamento neoplastico

È la causa più frequente di versamento ematico e la seconda causa più frequente di essudato. Nei casi più comuni è secondario a metastasi del tumore del polmone (soprattutto adenocarcinoma) e della mammella, nonché dei linfomi **(SSM20, G, 41)**. L'esame citologico ha carattere diagnostico nel 60-80% dei casi e la sensibilità aumenta con la biopsia pleurica. Il trattamento mira a gestire la malattia di base. Se il versamento è sintomatico con dispnea intensa, si deve procedere con l'evacuazione del versamento con tubo di drenaggio. Nei versamenti maligni che necessitano di ripetuti interventi di toracocentesi a scopo evacuativo, è indicata la realizzazione di pleurodesi chimica (con talco o bleomicina). Occorre innanzitutto escludere la presenza di un'atelettasia secondaria ad ostruzione bronchiale tumorale, perché in tal caso non si ha una riespansione polmonare con conseguente pneumotorace permanente.

Versamento tubercolare

(Si studia in Malattie infettive e Microbiologia)

Malattie autoimmuni

- **Artrite reumatoide**
  Nel 5% circa delle artriti reumatoidi (soprattutto in quelle a lunga evoluzione, nella popolazione maschile ed in presenza di noduli sottocutanei) può comparire versamento pleurico. In genere ha sede unilaterale destra, è di tipo essudativo, ricco di linfociti, con un pH minore di 7,20, glucosio inferiore a 30 mg/dl e valori elevati di fattore reumatoide (FR). Può osservarsi un aumento del colesterolo ed un calo del complemento. In genere non è curabile e risponde male al trattamento dell'AR.
- **Lupus**
  Versamento bilaterale con glucosio e pH normali, anticorpi antinucleo (ANA) positivi e complemento basso. La presenza di cellule LE nel liquido pleurico è patognomonica. In genere risponde agli steroidi.

Ricorda...

Il versamento pleurico più frequente è quello dell'ICC, che è un trasudato

L'essudato più frequente è il versamento parapneumonico

L'essudato ematico più frequente è quello tumorale

Essudati con caratteristiche peculiari

- **Versamento ematico-emotorace**
  - Versamento ematico
    Ematocrito <50% dell'ematocrito sanguigno. Le cause principali sono versamento neoplastico (causa più frequente), TEP e versamento traumatico.
  - Emotorace
    Ematocrito >50% dell'ematocrito sanguigno. Le cause principali sono i traumi. Altre cause sono rottura vascolare (aortica, arteria intercostale, arteria mammaria interna), lesioni del parenchima polmonare e danno iatrogeno (biopsia pleurica, terapia anticoagulante).

  Il trattamento dipenderà dalla quantità di emotorace:
  - Se è <350 ml, il paziente sarà tenuto sotto osservazione.
  - Se è >350 ml, sarà necessario inserire un tubo di drenaggio.
  - Se il sanguinamento iniziale è >1.500 ml nelle prime 24 ore o la velocità di sanguinamento è >200 ml/h per 4-5 ore consecutive, si procederà alla realizzazione di una toracotomia urgente.

Ricorda...

In presenza di versamento ematico si devono sempre scartare le tre **T**:
Tumore
TEP
Trauma

- **Chilotorace**
Si caratterizza per l'accumulo di trigliceridi (TG >110 mg/dl) e chilomicroni nello spazio pleurico (la presenza di chilomicroni è patognomonica), con colesterolo normale o basso (indice colesterolo/trigliceridi <1). L'aspetto del liquido è lattescente. Nella maggioranza dei casi si deve alla rottura del dotto toracico da trauma o invasione neoplastica, generalmente a partire da adenopatie maligne (in particolare nei linfomi). È la causa principale di versamento nel neonato.
Il trattamento in quelli di origine traumatica consiste nella collocazione di un drenaggio toracico con conseguente cicatrizzazione spontanea. Si opta per la ricostruzione chirurgica se non si risolve entro 14 giorni. Poiché il chilotorace è una causa importante di malnutrizione, si deve sempre instaurare un regime di nutrizione parenterale od enterale ricca di trigliceridi a catena media (che passano direttamente nel sistema portale senza dover passare dal sistema linfatico).
- **Pseudochilotorace**
Condivide con il chilotorace l'aspetto lattescente e si differenzia per il basso contenuto di trigliceridi (TG <50 mg/dl) e l'elevato livello di colesterolo (>250 mg/dl). In genere sono versamenti cronici, nei quali talvolta si rileva la presenza di cristalli di colesterolo. Le cause più frequenti di pseudochilotorace sono artrite reumatoide e tubercolosi.

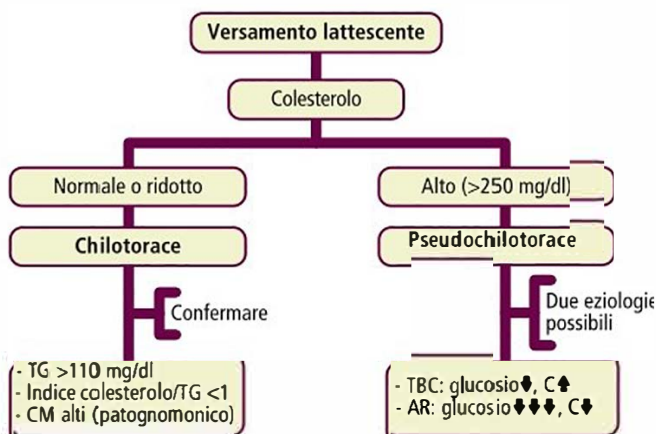



Figura 4.3: Diagnosi differenziale di chilotorace e pseudochilotorace.

Ricorda...

In presenza di pH <7,20 e glucosio <60 occorre effettuare la diagnosi differenziale tra: tubercolosi, artrite reumatoide, versamento parapneumonico complicato, neoplasia e rottura dell'esofago

4.2. Pneumotorace

Consiste nella presenza di aria nello spazio pleurico. Può essere spontaneo (senza pregresso trauma toracico) o di origine traumatica. Fra le forme traumatiche troviamo quelle penetranti (da pugnalata) e quelle chiuse; un altro tipo sono quelli iatrogeni conseguenti a tecniche quali toracentesi, cateterismo delle vie centrali, ecc. **(SSM19, G, 60)**

Se la pressione intrapleurica è positiva durante tutto il ciclo respiratorio, si parla di **pneumotorace iperteso**, una condizione di rischio per la vita che costituisce una vera e propria emergenza medica.

Diagnosi (SSM17, G, 17)

Si deve sospettare in pazienti con dolore e dispnea brusca e assenza di murmure vescicolare.

Se il paziente presenta dolore toracico, la prima indagine radiologica da compiere è una Rx PA e laterale del torace in inspirazione, tuttavia, ove si sospetti pneumotorace e nei casi dubbi, occorre praticare una radiografia del torace in inspirazione ed espirazione massima (tecnica utile anche per la diagnosi di corpi estranei bronchiali), che mostrerà uno scollamento dei fogli pleurici, collasso polmonare sottostante, iperdiafania nel punto in cui l'aria sostituisce il parenchima polmonare e, in caso di pneumotorace iperteso, deviazione controlaterale del mediastino.

Tipi (SSM17, G, 18)

Pneumotorace idiopatico (spontaneo primario)

In genere si deve a rottura di una bolla apicale subpleurica. È tipico della popolazione maschile giovane, di habitus longilineo (alti e magri) e, in oltre il 90% dei casi, fumatori. Recidiva nella metà dei casi: la recidiva infatti è la complicanza più frequente dello pneumotorace spontaneo. **(SSM14, S, 29; SSM14, S, 30) (SSM17, G, 59; SSM17, G, 61)**

Pneumotorace spontaneo secondario

Si presenta in pazienti con malattia polmonare, soprattutto BPCO, fibrosi polmonare idiopatica o sequele di tubercolosi. In genere presenta una sintomatologia più importante delle forme descritte in precedenza ed ha un'evoluzione peggiore.

Il trattamento iniziale deve essere più aggressivo (drenaggio toracico e/o pleurodesi).

Pneumotorace traumatico

È frequente l'emopneumotorace. Il trattamento consiste nel collocare due tubi di drenaggio contemporaneamente, uno in alto (per l'evacuazione dell'aria), l'altro in basso (per l'evacuazione del sangue).

Nello pneumotorace traumatico aperto è tipico riscontrare un dislocamento del mediastino.

Pneumotorace iperteso

In genere dà luogo ad insufficienza respiratoria e/o emodinamica (dispnea, ipotensione). Non si possono attendere gli esiti della radiografia del torace, poiché rappresenta un quadro d'urgenza che richiede la rapida decompressione della cavità pleurica. **(SSM15, M, 15; SSM14, G, 34; SSM14, S, 19)**

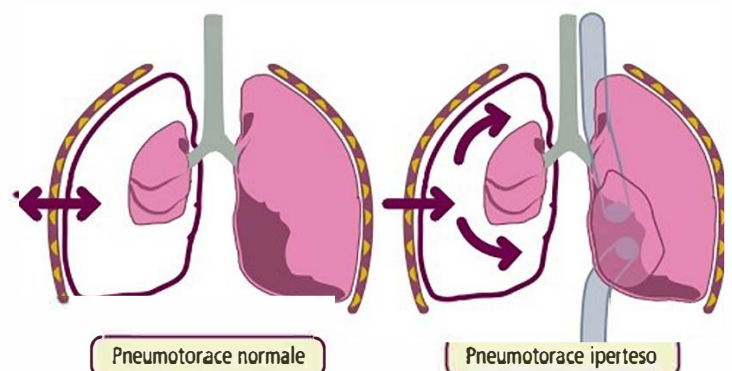



Figura 4.4: Pneumotorace normale e iperteso.

Pneumotorace catameniale

Origina in coincidenza del ciclo mestruale. Il processo di formazione è incerto, ma in genere non compare in gravidanza e allattamento, pertanto l'amenorrea è verosimilmente il fattore più efficace per evitare questo tipo di pneumotorace.

Il trattamento convenzionale con pleurodesi e terapia ormonale è associato ad un elevato tasso di fallimenti. In pazienti che richiedono isterectomia od annessiectomia per altro motivo, tale trattamento sarà la soluzione definitiva.

Trattamento

Il trattamento iniziale dello pneumotorace spontaneo primario dipende dalla quantità di pneumotorace:

- Se è <20-30%
  La riespansione polmonare può avvenire spontaneamente mantenendo il paziente a riposo e sotto osservazione, monitorandolo con una nuova radiografia del torace a 12 ore **(SSM19, G, 21)**. Se a 5 giorni non si osserva risoluzione, si procederà alla collocazione di tubo di aspirazione.
- Se è >20-30% o sintomatico **(SSM18, G, 26)**
  Collocazione di un tubo di drenaggio toracico basso a tenuta idraulica o Pleur-Evac (3 compartimenti). In assenza di gorgoglio spontaneo, si procederà ad aspirazione (applicazione di pressione negativa). Quando il polmone si riespande, si deve clampare il drenaggio per 24 ore, eseguire una radiografia del torace e, in assenza di pneumotorace, rimuovere il drenaggio. Si considererà fallimento terapeutico in caso di persistenza di gorgoglio al quarto giorno. Si dovrà pensare a una fuga di aria, e il trattamento d'elezione sarà a quel punto una bullectomia o pleurodesi fisica (in disuso) o chimica (per insufflazione di talco).

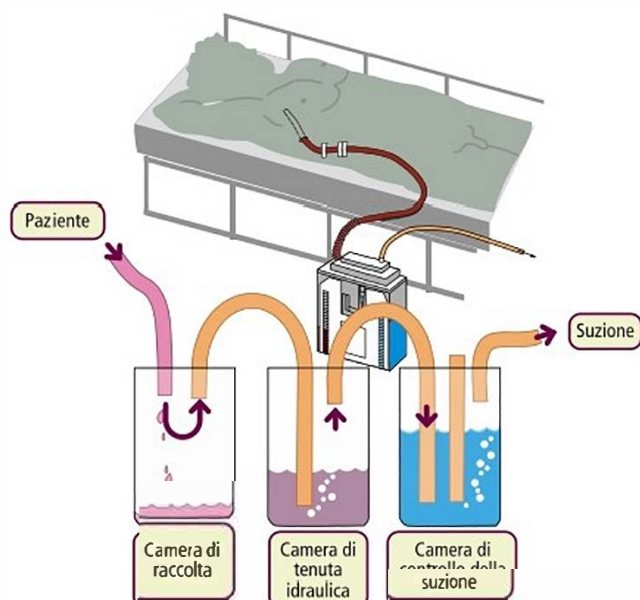



Figura 4.5: Drenaggio endotoracico.

INDICAZIONI AL POSIZIONAMENTO DI TUBO DI DRENAGGIO ENDOTORACICO

- Versamento o pneumotorace con instabilità emodinamica o compromissione respiratoria.
- Empiema (ph <7,20, glucosio <50, pus o batterioscopico +)
- Chilotorace (TG >110, indice col/TG <1, QM)
- Emotorace (Hct >50%) >350 ml
- Pneumotorace esteso (>30%)

Tabella 4.1: Indicazioni per il posizionamento di tubo di drenaggio toracico.

Se lo pneumotorace è spontaneo secondario, la gestione è più aggressiva, si opterà infatti per il drenaggio o la pleurodesi. Se è traumatico aperto, in primo luogo si riparerà la parete toracica, quindi si tratterà come uno pneumotorace spontaneo.
Il secondo episodio di uno pneumotorace necessiterà sempre d'intervento chirurgico, salvo i casi in cui questo sia controindicato.

Indicazioni alla chirurgia toracica (con toracotomia o videotoracoscopia) nello pneumotorace:

- Pneumotorace spontaneo primario bilaterale simultaneo.
- Secondo episodio di pneumotorace (ipsilaterale o controlaterale all'episodio precedente).
- Mancata riespansione polmonare dopo trattamento con tubo di drenaggio permeabile ed aspirazione, o fughe aeree mantenute in sistema di drenaggio per più di **72 h**.
- Indicazioni chirurgiche da malattia sottostante.
- Motivi professionali (piloti, sommozzatori).

Si può valutare il trattamento chirurgico in caso di primo pneumotorace di dimensioni estese.

Figura 4.6: Pneumotorace. Si nota che il polmone destro appare più scuro per collasso del parenchima polmonare (punta della freccia superiore). A sua volta appare annullato l'emidiaframma destro per la presenza di liquido costitutivo di livello idroaereo o idropneumotorace (punta della freccia inferiore). L'immagine della TC è relativa allo stesso paziente. Una volta collocato il drenaggio toracico, il polmone si è dilatato ed è stata riscontrata la presenza di una massa polmonare centrale che comprimeva il bronco principale destro.

4.3. Tumori pleurici

Le lesioni di origine pleurica, analogamente a quelle di origine polmonare periferica, possono presentarsi alla radiografia del torace come densità che formano **angoli acuti** con la parete toracica, a differenza delle lesioni di origine extrapleurica (quelle che interessano la parete toracica, p.e. plasmocitoma) che appaiono come densità dai contorni nitidi che formano **angoli ottusi** con la parete toracica ("segno della gravidanza").

(Vedere la figura 4.7 alla pagina successiva)

Mesotelioma

Clinicamente decorre con dolore toracico, tosse e versamento pleurico.

Ne esistono due varianti molto diverse:

Localizzato

Benigno, resecabile e non correlato ad esposizione ad asbesto. Può essere asintomatico o manifestarsi sottoforma di sindromi paraneoplastiche come osteoartropatia ipertrofica o ipoglicemia.

Diffuso (SSM17, G, 29)

Maligno, correlato ad esposizione ad asbesto. È poco frequente. Si presenta con un periodo di latenza di oltre 20 anni dall'esposizione ad asbesto. La manifestazione iniziale è generalmente un versamento pleurico sieroso o siero-ematico. La diagnosi in rari casi si formula in base agli esiti della biopsia pleurica chiusa ed in genere richiede toracoscopia o toracotomia. Se il versamento presenta bassi livelli di glucosio o pH, la prognosi sarà ancora peggiore.

Non esiste un trattamento efficace e la sopravvivenza è generalmente inferiore a 6 mesi.

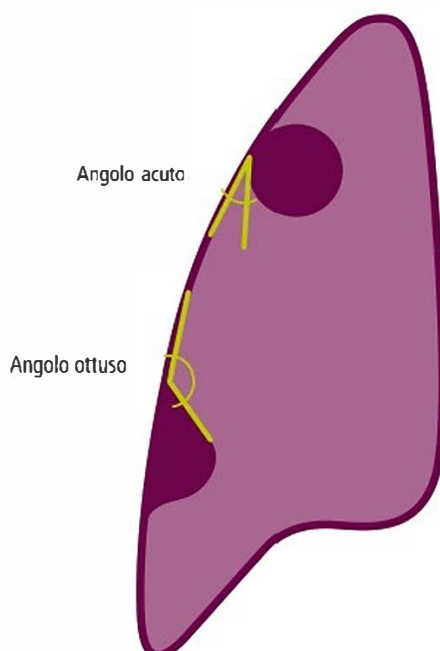



Figura 4.7: Lesione polmonare/pleurica (angolo acuto) e lesione extrapleurica (angolo ottuso).

Metastasi pleuriche

I tumori pleurici più frequenti sono le metastasi, soprattutto di adenocarcinomi; i tumori primari che più frequentemente causano metastasi pleuriche sono quelli del polmone e della mammella.

Figura 4.8: Mesotelioma pleurico maligno.

CAPITOLO 5 BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

La BPCO è una patologia respiratoria caratterizzata da una limitazione non totalmente reversibile al flusso aereo. Le due condizioni che portano a questa flusso-limitazione sono rappresentate da due entità clinicamente diverse, la **bronchite cronica** e l'**enfisema**, che nella pratica in genere coesistono nello stesso paziente e presentano alcune caratteristiche comuni, come associazione a tabagismo, obiettività clinica di dispnea da sforzo progressiva ed iperreattività bronchiale. Tuttavia, dal punto di vista anatomopatologico sono chiaramente distinte: la bronchite cronica è una malattia propria delle vie aeree, mentre l'enfisema interessa il parenchima polmonare.

Il **tabacco** è il principale fattore di rischio, anche se solo il 15% circa dei fumatori svilupperà BPCO. Il fumo di tabacco produce un'infiammazione cronica con accumulo di neutrofili nel polmone (aumento dell'attività dell'elastasi e distruzione delle fibre elastiche della parete alveolare), ipertrofia ed iperplasia delle ghiandole secernenti muco, costrizione del muscolo liscio bronchiale, inibizione della funzione dei macrofagi, riduzione della mobilità ciliare ed aumento della resistenza al flusso delle vie aeree.

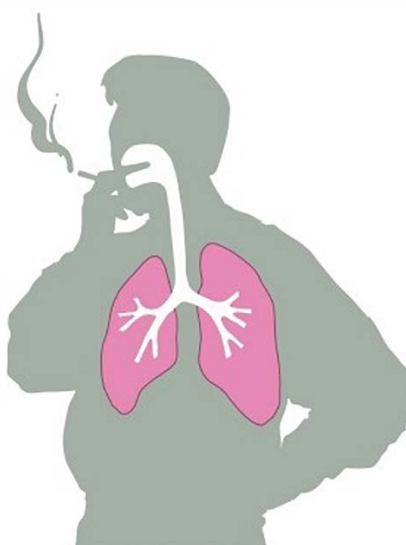



Figura 5.1: Il tabacco è il principale fattore di rischio di BPCO.

5.1. Concetto e anatomia patologica

Bronchite cronica (BC)

È un concetto **clinico** ed indica tosse e/o produzione cronica di espettorato almeno 3 mesi all'anno per almeno 2 anni consecutivi. In effetti, non tutti i pazienti con la bronchite cronica presentano una prova funzionale spirometrica compatibile con la BPCO e l'evoluzione verso la stessa non è inevitabile.

Dal punto di vista anatomopatologico si riscontra nei bronchioli grandi (cartilaginosi) iperplasia ed ipertrofia delle ghiandole sottomucose, con un **indice di Reid** (rapporto tra lo spessore ghiandolare e lo spessore della parete bronchiale) aumentato (normalmente è inferiore a 0,4).

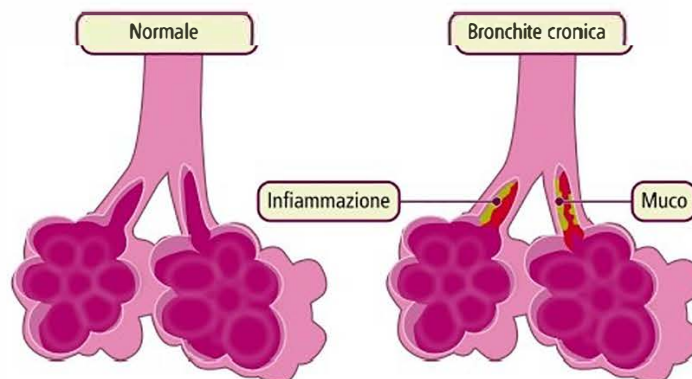



Figura 5.2: Bronchite cronica.

Enfisema

Si definisce per l'**anatomia patologica**. Si tratta di un intrappolamento aereo distale al bronchiolo terminale (bronchiolo respiratorio, dotti alveolari, sacchi alveolari ed alveoli), con dilatazione anomala e distruzione della parete alveolare. Nella sua genesi intervengono enzimi elastolitici (come l'elastasi dei neutrofili e dei macrofagi alveolari).

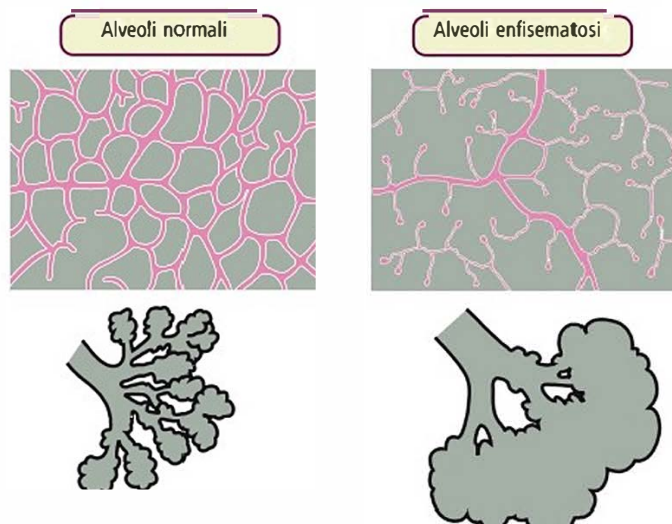



Figura 5.3: Schema di alveoli enfisematosi. Si noti inoltre la differenza e la destrutturazione alveolare condizionata dall'intrappolamento aereo.

Da un punto di vista clinico, gli enfisematosi avvertono più facilmente un senso di "fame d'aria", la dispnea. Le complicanze, come l'insufficienza cardiaca destra e l'insufficienza respiratoria globale, compaiono nelle fasi più avanzate della malattia.

Dal punto di vista anatomopatologico si possono distinguere tre varianti di enfisema:

Enfisema centro-acinare (centrolobulare)

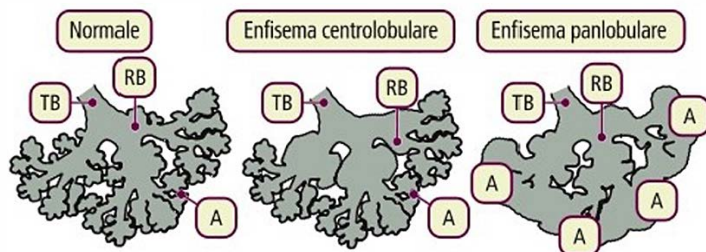
Interessa la porzione **centrale** (acino prossimale): bronchiolo respiratorio e dotti alveolari centrali. È il tipo di enfisema correlato a tabagismo e spesso si associa a bronchite cronica. Coinvolge in prevalenza i lobi superiori.

TB: bronchiolo terminale; RB: bronchiolo respiratorio; A: alveolo.
Figura 5.4: Tipi di enfisema.

Figura 5.5: Enfisema centro-acinare: interessamento centrale nei campi polmonari superiori alla TC del torace.

Enfisema parasettale

Interessa la porzione **distale** del lobulo: dotto e sacchi alveolari della periferia dell'acino (in relazione a bolle subpleuriche essenzialmente nei campi superiori). È più frequente in giovane età, laddove dà luogo a pneumotorace spontaneo.

(Vedere la figura 5.7)

Enfisema panacinare (panlobulare)

Coinvolge l'intero acino in modo **uniforme**. È tipico del deficit di α1-antitripsina ed interessa essenzialmente i lobi inferiori.

Figura 5.7: Enfisema parasettale: interessamento subpleurico (periferico) nei campi polmonari superiori alla TC del torace.

Il **deficit** di α1-antitripsina è l'unica alterazione genetica che conduce a BPCO. L'α1-antitripsina è una proteina che inibisce l'elastasi dei neutrofili, la tripsina ed altri enzimi. Geneticamente si eredita in forma autosomica codominante da un gene pleomorfo con vari alleli (M, S, Z, ecc.) posto sul cromosoma 14. Si considera normale se un paziente presenta due geni M e il suo fenotipo è PiMM. Il livello protettore dell'enzima deve essere almeno pari al 35% del suo valore normale. I pazienti eterozigoti con un allele S ed omozigoti SS presentano il livello dell'enzima maggiore del 50%, pertanto possono non sviluppare la malattia. Nei pazienti con fenotipo PiZZ (omozigoti ZZ) esiste il rischio di enfisema precoce, mentre negli eterozigoti ZM compare enfisema dopo i 60 anni di età.

Il deficit di α-1-antitripsina interessa anche il fegato. Le manifestazioni epatiche comprendono epatite cronica, cirrosi (fino al 40% dei pazienti con fenotipo PiZZ lo sviluppa in età avanzata) ed epatocarcinoma. Nei bambini può insorgere un'epatite neonatale, più frequente nel fenotipo PiZZ. La popolazione pediatrica è a sua volta più sensibile allo sviluppo di cirrosi giovanile.

Si sospetta in pazienti con antecedenti familiari di BPCO, enfisema nelle donne, negli uomini di età inferiore a 40 anni o nei **non** fumatori. **(SSM15, G, 6; SSM15, PN, 4)**

La **diagnosi** si formula in base ai livelli plasmatici di α1-antitripsina (normali tra 150-350 mg/dl).

Il **trattamento** consiste nell'iniezione endovenosa di prolastina o terapia sostitutiva per via inalatoria. Sul piano della patologia epatica, si deve evitare il consumo di alcol, che aumenta la velocità di sviluppo della cirrosi. Il trapianto epatico può essere indicato in bambini con epatite neonatale od in caso di evoluzione a cirrosi od epatocarcinoma.

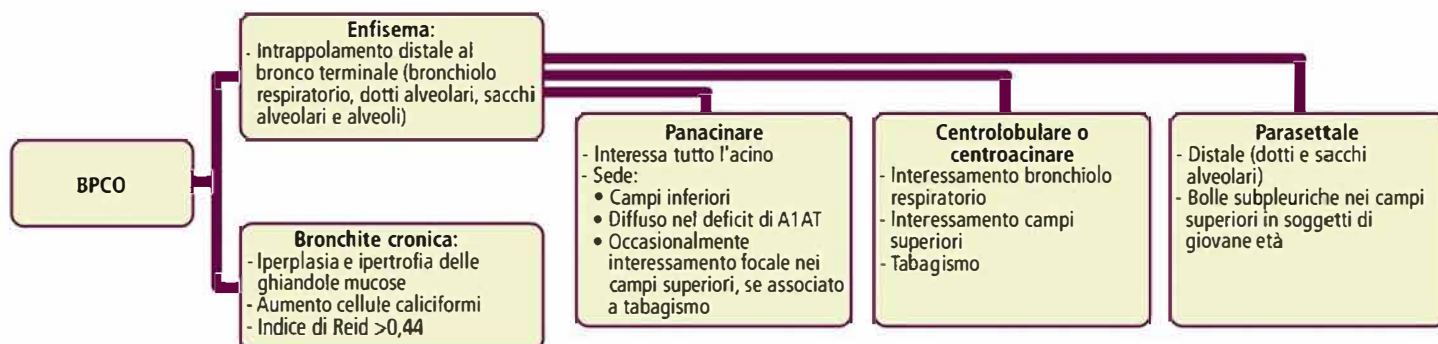



Figura 5.6: Anatomia patologica di BPCO.

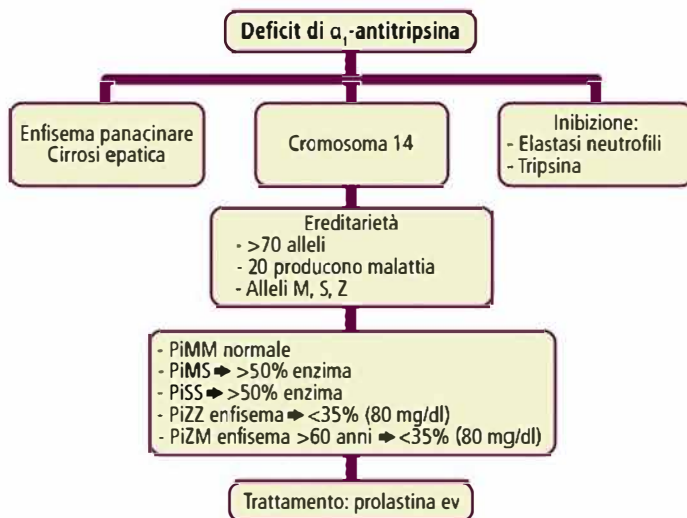



Figura 5.8: Caratteristiche del deficit di α1-antitripsina.

È importante formulare la **diagnosi differenziale** di enfisema con alcuni quadri d'iperinsufflazione polmonare (erroneamente definiti enfisema), nei quali non si osserva una distruzione della parete alveolare, come nei casi di **enfisema lobare congenito** (generalmente nel lobulo superiore sinistro, è una condizione d'urgenza con rischio di vita che richiede la lobectomia), **enfisema compensatorio** (che compare nel polmone controlaterale in caso di collasso, distruzione o resezione polmonare), **enfisema unilaterale (sindrome di MacLeod-Swyer-James)** ed **enfisema valvolare** o per occlusione bronchiale (localizzato).

5.2. Caratteristiche differenziali di enfisema e bronchite cronica

(Vedere la Tabella 5.2 alla pagina successiva)

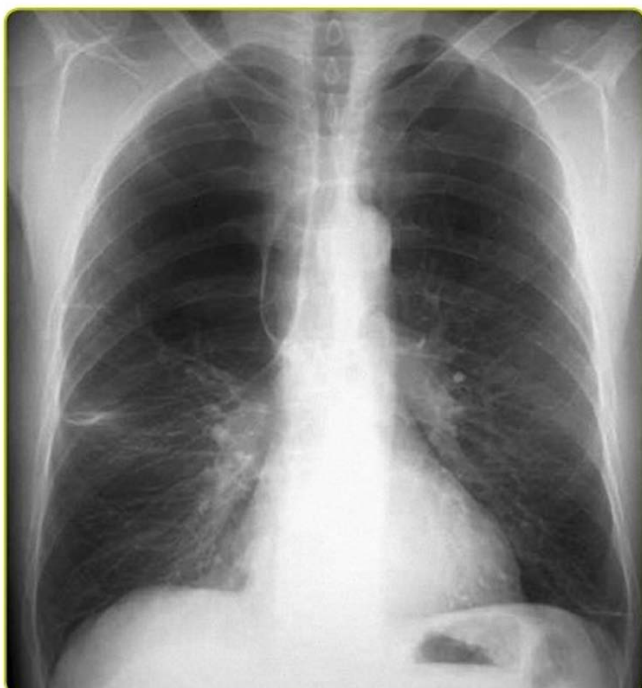



Figura 5.9: Immagine radiografica dell'enfisema.

5.3. Diagnosi

La diagnosi di bronchite cronica è clinica, mentre quella di enfisema è anatomopatologica (anche se in genere si formula in base all'obiettività clinica e ai reperti radiologici compatibili). In ogni caso di sospetta BPCO, si esegue inizialmente una **spirometria con test di broncodilatazione** ed una radiografia del torace. La diagnosi di BPCO richiede l'evidenza della presenza di un'ostruzione bronchiale cronica poco reversibile con il trattamento. La conferma si effettua con spirometria: riduzione del FEV_1, conservazione o aumento della capacità polmonare totale e riduzione dell'indice di Tiffeneau. Un indice di Tiffeneau minore di 0,7 è un criterio di pattern ostruttivo, anche se la classificazione della gravità si definisce in base al FEV_1. Tuttavia, il primo parametro caratteristico in soggetti fumatori è la riduzione dei flussi respiratori medi (MMEF o FEF 75/25). La prima alterazione respiratoria dimostrabile nei fumatori, reversibile dopo la sospensione dell'abitudine al fumo, è l'ostruzione delle vie aeree distali. Nelle fasi avanzate di malattia l'air-trapping sarà facilmente valutabile attraverso l'incremento dell'indice di Motley (VR/CPT) che risulterà aumentato. Questo rapporto rappresenta un indice di enfisema. D'altra parte, il parametro migliore ai fini della definizione della gravità dell'enfisema è la DLCO, che è correlata alla quantità di parenchima polmonare distrutto, anche se non ha valore prognostico.

(SSM14, G, 26; SSM15, PN, 6)

5.4. Classificazione GOLD

La classificazione GOLD definisce la gravità della BPCO in funzione del grado di ostruzione. In passato era previsto uno stadio 0 (paziente a rischio), con obiettività clinica di bronchite ipersecretiva ma senza ostruzione spirometrica (IT >0,7); in seguito tale stadio è stato eliminato a causa della presenza di dati secondo i quali tale obiettività clinica non implicava necessariamente la progressione verso la BPCO nel tempo.

Dal 2011 è in vigore una nuova classificazione spirometrica (GOLD1-4) rimasta invariata anche nelle ultime linee guida 2018, nonché una classificazione globale del paziente (stadi A, B, C, D), che trova impiego ai fini della scelta del trattamento farmacologico:

GOLD 1 (LIEVE)	FEV_1 ≥80%
GOLD 2 (MODERATO)	FEV_1 50-79%
GOLD 3 (GRAVE)	FEV_1 30-49%
GOLD 4 (MOLTO GRAVE)	FEV_1 <30%

Tabella 5.1: Classificazione della gravità della BPCO basata sul FEV_1 (o VEMS). GOLD 2018.

5.5. Trattamento

(Vedere la Tabella 5.3 alla pagina successiva)

(SSM14, PN, 5; SSM14, PN, 6; SSM14, PN, 7)

È dimostrato che l'unico fattore in grado di aumentare la sopravvivenza in questi pazienti è l'**abbandono dell'abitudine al consumo di tabacco** (attualmente si preferisce vareniclina a bupropione) ed ossigenoterapia quando indicata.

	BRONCHITE CRONICA	ENFISEMA
ETÀ	50 anni	60 anni
ASPETTO	Cianotico, congestionato, sovrappeso (blue bloater)	Non cianotici. Pink puffer (soffiatore rosa), astenico
ESPETTORATO	Abbondante, purulento	Scarso, mucoso
INFEZIONI RESPIRATORIE	Frequenti	Scarse
IC CUORE POLMONARE IP	Frequente	Raro, salvo nelle fasi finali
RX TORACE	- Aumento della trama broncovascolare - Ispessimento delle pareti bronchiali - Cardiomegalia - Emidiaframma normoconformato	- Oligoemia polmonare - Intrappolamento aereo - Silhouette cardiaca dilatata - Emidiaframmi appiattiti
PaO_2	45-60	60-75
$PaCO_2$	Aumentata	Normale
POLIGLOBULIA	Si	Assente
DLCO	Normale/scarsamente ridotta	Ridotta
ESTENSIBILITÀ	Normale	Aumentata
RETRAZIONE ELASTICA	Normale	Sensibilmente ridotta
DISPNEA	Lieve	Grave
RIACUTIZZAZIONI	Frequenti	Fasi terminali
AUSCULTAZIONE POLMONARE	Ronco, sibili che si modificano con la tosse	Riduzione MV

Tabella 5.2: Caratteristiche differenziali dei tipi di BPCO.

	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10
	GRUPPO C	GRUPPO D
≥2 RIACUTIZZAZIONI MODERATE O ≥1 RIACUTIZZAZIONE CON NECESSITÀ DI RICOVERO OSPEDALIERO	LAMA	LAMA o LAMA + LABA considerare se il paziente è fortemente sintomatico (es. CAT >20) o ICS + LABA considerare se eos ≥300
	GRUPPO A	GRUPPO B
0-1 RIACUTIZZAZIONI MODERATE (SENZA NECESSITÀ DI RICOVERO OSPEDALIERO)	Un broncodilatatore	Un broncodilatatore a lunga durata d'azione (LABA o LAMA)

Tabella 5.3: Classificazione GOLD 2019 globale del paziente BPCO.

Broncodilatatori

Sono il componente fondamentale del trattamento, preferibilmente per via inalatoria (SSM16, PN, 9):

Agonisti beta-2 adrenergici

Esistono farmaci ad azione breve (durata di 4-5 ore: salbutamolo, fenoterolo e terbutalina), ad azione prolungata (durata di 12 ore: salmeterolo e formoterolo) e ad azione molto prolungata (durata di 24 ore: indacaterolo, vilanterolo, olodaterolo). Trovano impiego per via inalatoria in linea generale, anche se in caso di crisi gravi possono essere somministrati per via sottocutanea od endovenosa; il loro effetto avverso più comune è il tremore dose-dipendente. Non mancano di effetti cardiostimolanti anche se $\beta_2$selettivi, pertanto l'uso sistemico è associato a un rischio aritmogeno e si riserva ai casi molto gravi, in via pressoché eccezionale. Sono i broncodilatatori più potenti, superiori agli anticolinergici (e questi alle aminofilline). Agiscono sulle vie aeree di piccolo calibro (bronchioli) e grande calibro (bronchi). Anche se a livello sperimentale producono un effetto antinfiammatorio su alcune cellule infiammatorie, a differenza dei corticosteroidi, non hanno effetto antinfiammatorio a livello bronchiale e, a differenza degli anticolinergici, non hanno altresì effetto antisecretivo.

Quelli ad azione breve sono d'elezione negli episodi di riacutizzazione, mentre quelli ad azione prolungata lo sono nella malattia stabile. Per la loro rapidità d'azione, i β_2-agonisti ad azione breve per via inalatoria costituiscono il trattamento d'elezione in quadri acuti, pertanto se ne raccomanda l'impiego nei casi di riacutizzazione ed in pazienti con BPCO stabile quando, in forma circostanziale, esista deterioramento sintomatico. In pazienti che richiedono l'impiego regolare di broncodilatatori ad azione breve, l'uso di associazioni di β_2 agonisti e anticolinergici si è dimostrato più efficace rispetto ad ambedue le forme assunte singolarmente. L'uso di β_2-agonisti ad azione prolungata si considera indicato in pazienti con sintomi persistenti, in monoterapia o generalmente associati ad anticolinergici.

Anticolinergici

Sono inibitori competitivi del recettore muscarinico dell'acetilcolina. Si considerano ad azione breve (ipratropio bromuro ogni 4-6 ore) o ad azione prolungata (aclidinio bromuro ogni 12 ore, tiotropio bromuro e glicopirronio ogni 24 ore). Hanno un effetto broncodilatatore (minore dei beta-agonisti) e, inoltre, riducono la secrezione bronchiale. Si somministrano per via inalatoria o nebulizzata (ipratropio bromuro). Come effetti secondari possono produrre xerostomia, tosse, midriasi o glaucoma. Rappresentano l'agente più importante per la gestione sintomatica di BPCO in fase stabile insieme ai β_2-agonisti ad azione prolungata, pertanto, oltre all'effetto broncodilatatore, riducono la secrezione bronchiale.

Teofilline

Si somministrano per via orale in ambiente ambulatoriale e per via endovenosa per il trattamento delle riacutizzazioni. Quando superano i livelli terapeutici, possono comparire nausea, vomito, cefalea ed inquietudine; se superano i 30 μg/dl, gli effetti secondari possono essere gravi arrivando a causare convulsioni, ipotensione od aritmie. L'effetto broncodilatatore è scarso, attualmente in disuso. L'effetto benefico si basa sulla stimolazione del drive respiratorio, sull'aumento della resistenza della muscolatura respiratoria, sul miglioramento delle performance cardiache e della clearence mucociliare.

Essendo il loro metabolismo epatico, possono presentare interazioni multiple. Aumentano il metabolismo della teofillina: tabacco, marijuana, età minore di 16 anni, basso peso, dieta ricca di proteine o farmaci come fenobarbital, fenitoina o rifampicina. Lo riducono fattori quali età estreme della vita, insufficienza cardiaca, stati febbrili, dieta ricca di carboidrati e farmaci come gli steroidi, cimetidina, eritromicina, propanololo, ecc.

Corticosteroidi (budesonide, beclometasone, fluticasone)

I corticosteroidi per via inalatoria esercitano un effetto benefico in una percentuale variabile di pazienti, grazie alla riduzione dell'infiammazione, del tono e della reattività bronchiale. È dimostrato, tuttavia, un aumento dell'incidenza di polmoniti nei pazienti in terapia con corticosteroidi inalatori ma non esistono criteri che consentano d'identificare i pazienti che trarranno beneficio dal trattamento corticosteroideo. A tal fine, in genere, si esegue una prova terapeutica con corticosteroidi orali o per via inalatoria per 2-4 settimane. In caso di esito positivo, il trattamento sarà proseguito per via inalatoria a lungo termine. Pertanto, attualmente si sostiene l'uso dei corticosteroidi a fronte di tre quadri:

1. Per **via inalatoria**
   In pazienti con importante iperreattività bronchiale e prova terapeutica positiva.
2. Per **via inalatoria**
   In pazienti allo stadio III-IV con riacutizzazioni frequenti (almeno tre in un anno) specialmente se la conta degli eosinofili nel sangue è ≥300 cellule/μL.
3. Per **via sistemica**
   A ciclo breve, in presenza di riacutizzazioni, in caso di mancata risposta al trattamento con broncodilatatori.

I dispositivi di cosomministrazione di β_2-agonisti ad azione prolungata e corticosteroidi hanno dimostrato un'efficacia superiore in termini di riduzione delle esacerbazioni e qualità della vita, anche se aumentano il rischio di polmonite (senza aumento della mortalità associato). In alcuni studi è stato rilevato un calo del tasso di riduzione del FEV_1 in pazienti allo stadio III-IV.

Roflumilast

Nuovo farmaco per la gestione della BPCO. Inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE-4), agisce come antinfiammatorio bronchiale. NON ha un effetto broncodilatatore, ma migliora il FEV_1 in virtù della riduzione del danno bronchiale infiammatorio progressivo.

Nel GOLD 3-4 ha dimostrato ridurre le riacutizzazioni rispetto ai β_2-agonisti ad azione prolungata ed ai corticosteroidi orali, ma non esistono studi che lo confrontino con i corticosteroidi per via inalatoria (che sono il farmaco di prima scelta per la riduzione delle riacutizzazioni), pertanto la sua utilità reale è discussa.

Ha un tasso superiore di effetti secondari rispetto ai farmaci abituali (cefalea, nausea, iporessia, dolore addominale, diarrea). È stato suggerito che potrebbe essere utile in pazienti con stadio C o D con scarso controllo malgrado il farmaco abituale, in particolare nei pazienti trattati con LABA/LAMA/ICS che presentino ulteriori riacutizzazioni.

Antibiotici

L'uso di azitromicina a basse dosi per lunghi periodi (alcune settimane) ha dimostrato efficacia nella riduzione della frequenza di riacutizzazioni. L'aggiunta del macrolide in terapia potrebbe pertanto essere utile nei pazienti trattati con LABA/LAMA/ICS che presentino ulteriori riacutizzazioni.

L'effetto pare mediato da una immunomodulazione a livello bronchiale e non dall'effetto antibatterico dell'antibiotico.

Riabilitazione

Evitare la sedentarietà e praticare regolare attività fisica, in linea generale è da raccomandarsi a tutti i pazienti con BPCO.

In base alla linee guida nazionali sulla BPCO, la riabilitazione polmonare in questi pazienti migliora la dispnea, la qualità della vita e la capacità di sforzo, riduce l'utilizzo dei servizi sanitari ed i ricoveri ospedalieri. Il programma di riabilitazione respiratoria deve avere una durata di almeno 8 settimane, estensibile eventualmente fino a 12 settimane **(SSM20, G, 127)**.

Ossigenoterapia

L'evoluzione naturale di questi pazienti è verso l'insufficienza respiratoria cronica, la cui evoluzione dev'essere monitorizzata regolarmente attraverso l'esecuzione di emogasanalisi e spirometrie di controllo **(SSM16, G, 67)**, per stabilire il momento in cui è indicata l'ossigenoterapia cronica a domicilio. Questa, quando indicata ed a condizione che sia impiegata durante almeno 16-18 ore/die, è una terapia in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti BPCO. Inoltre, questi pazienti devono essere sottoposti annualmente alla vaccinazione antiinfluenzale ed antipneumococcica dopo i 65 anni od in presenza di BPCO molto grave.

Ricorda...

Indicazioni di ossigenoterapia cronica o domiciliare:

- Se, dopo l'abbandono del tabacco e dopo il trattamento broncodilatatore corretto e completo, il paziente in quadro stabile presenta
  - PaO_2 ≤55 mmHg (o $SatO_2$ ≤88) in quadro basale
  - PaO_2 tra 55 e 60 mmHg (o $SatO_2$ = 89) ed alcuni dei seguenti quadri: riduzione della funzione cognitiva, policitemia (ematocrito >55%), disturbi del ritmo cardiaco, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione polmonare o cuore polmonare
- Se presenta una PaO_2 maggiore di 60 mmHg nelle ore diurne ma raggiunge livelli inferiori a 55 mmHg sotto sforzo e durante il sonno

Trapianto polmonare

L'enfisema è l'indicazione più frequente di trapianto polmonare. Questa misura si riserva ai pazienti minori di 65 anni con BPCO molto avanzata, ovvero a coloro che presentano un FEV minore del 25% del previsto malgrado il trattamento medico, con ipertensione polmonare o cuore polmonare ed una $PaCO_2$ maggiore di 55 mmHg. Tuttavia, non è stato dimostrato che il trapianto polmonare aumenti la sopravvivenza.

Bullectomia

Consiste nella rimozione di una bolla enfisematosa di grandi dimensioni (solitamente occupante almeno il 50% dell'emitorace) che comprime il parenchima polmonare circostante relativamente sano. Questo intervento, eseguito in pazienti selezionati, può migliorare la funzione polmonare e ridurre la dispnea.

Lung volume reduction

La lung volume reduction chirurgica (CRVP) è una procedura intesa alla resezione delle aree con maggior grado di distruzione parenchimale, in pazienti con enfisema grave di distribuzione eterogenea. L'intervento ha lo scopo di resecare il tessuto polmonare enfisematoso, al fine di decomprimere il tessuto sano e migliorare la retrazione elastica del parenchima polmonare restante. Trova fondamentalmente impiego in pazienti con bolle singole localizzate, in cui si ottengono i risultati migliori. La complicanza più frequente di questo intervento è la perdita aerea dal punto di sutura del tessuto polmonare nel cavo toracico che può determinare il collasso polmonare. Si utilizzano criteri di operabilità simili a quelli del cancro broncogeno ai fini della valutazione del rischio chirurgico (non predicono la capacità funzionale post-chirurgica, bensì il rischio di mortalità perioperatoria).

Negli ultimi anni trova sempre più spazio la riduzione endoscopica dell'enfisema polmonare eterogeneo mediante l'impiego di colle e valvole unidirezionali. Il vantaggio consiste nell'applicazione di una metodica meno invasiva, in parte reversibile (le valvole possono essere rimosse).

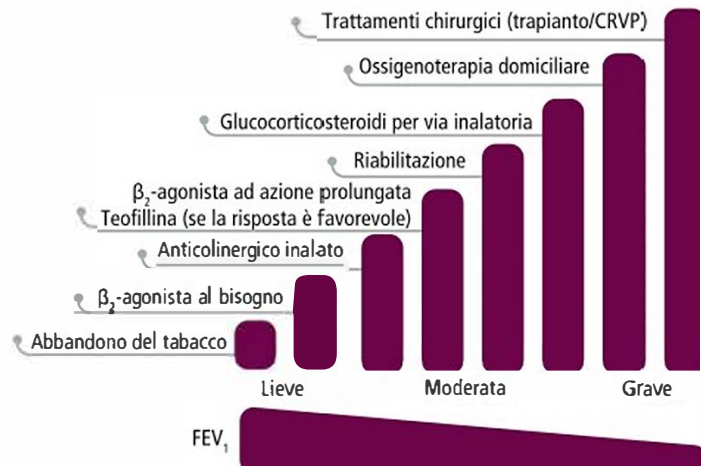



Figura 5.10: Piano di trattamento progressivo di BPCO.

Alfa-1 antitripsina

La somministrazione per via endovenosa di alfa-1 antitripsina è indicata nei pazienti con deficit grave di alfa-1 AT (livelli sierici inferiori a 11 uM, pari a circa 50 mg/dl). Tuttavia l'efficacia di tale terapia nel rallentare il declino della funzione respiratoria non è stata ancora dimostrata con certezza.

Riacutizzazioni (SSM16, M, 23)

Le infezioni respiratorie sono la causa più frequente di riacutizzazione nella BPCO. In passato si riteneva che i principali agenti fossero i virus (*Rhinovirus*), mentre i batteri (*H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis*) fossero responsabili delle riacutizzazioni più gravi e sintomatiche; oggi si riconosce che la causa principale è batterica, sia in ambiente ospedaliero sia a livello di assistenza primaria. Il sospetto di riacutizzazione deve sorgere in presenza dei seguenti criteri d'esacerbazione: aumento della produzione d'espettorato, purulenza dell'espettorato e/o aumento della dispnea. Quanto al trattamento, si dovrà ottimizzare la terapia broncodilatatoria per via inalatoria ed utilizzare antibiotici nei casi in linea con due o più criteri d'esacerbazione. L'antibiotico d'elezione di fronte ad una riacutizzazione infettiva nella BPCO è l'amoxicillina-acido clavulanico. In linea con lo spettro batterico, possono trovare altresì impiego macrolidi e fluorochinoloni. Quando la riacutizzazione è accompagnata a spasmo, che sia moderata, grave o non evolva favorevolmente, al trattamento vanno aggiunti corticosteroidi sistemici. In presenza di dati di cuore polmonare, è inoltre d'obbligo l'uso concomitante di diuretici. Può essere indicata una tromboprofilassi ai fini della prevenzione dello sviluppo di trombosi intraventricolare.

Quando, malgrado il trattamento medico prescritto, il paziente non evidenzia un'evoluzione favorevole e presenta un aumento progressivo della $PaCO_2$ con riduzione del pH (acidosi),

significa che è affetto da **insufficienza respiratoria acuta ipercapnica e si rende necessaria la ventilazione meccanica** (invasiva o meno). In caso di paziente che non presenti importanti ripercussioni a livello di coscienza ed acidosi con pH ≤7.30 ma >7.20, è indicata la **ventilazione meccanica non invasiva (VMNI)**. Se il paziente non è cosciente o con pH <7,20, è indicata l'intubazione orotracheale e la **ventilazione meccanica invasiva (VMI)**. Al fine di prevenire le riacutizzazioni, le vaccinazioni anti-influenzale e anti-pneumococcica sono raccomandate in tutti i pazienti con BPCO.

(Vedere le Tabelle 5.4 e 5.5)

MISURE GENERALI
Abbandono del consumo di tabacco, inclusione nel programma di disabitudine se necessario Praticare regolare attività fisica
BPCO LIEVE E MODERATA
Pazienti poco sintomatici β2 agonista ad azione breve inalato a richiesta **Pazienti sintomatici** - Anticolinergico inalatorio o β2 agonista ad azione prolungata inalatoria, con regime fisso - Associazione di entrambi - Aggiungere teofillina. Sospendere in assenza di comprovata efficacia - Valutare corticosteroidi per via inalatoria
BPCO GRAVE
- In assenza di miglioramento sintomatico con i broncodilatatori precedenti, aggiungere corticosteroidi per via inalatoria - Studio clinico con corticosteroidi orali. In presenza di miglioramento, incrementare la dose di corticosteroidi per via inalatoria o proseguire con i corticosteroidi orali a basso dosaggio - Valutare l'inclusione di un programma di riabilitazione - Valutare la possibile indicazione di ossigenoterapia domiciliare - Valutare la gravità dell'enfisema polmonare. In presenza di forme gravi, valutare la possibilità di chirurgia di riduzione del volume polmonare - In pazienti di età inferiore a 65 anni, valutare la possibile indicazione di trapianto polmonare

Tabella 5.4: Trattamento del paziente con BPCO stabile.

5.6. Comorbilità nel paziente BPCO

La BPCO si associa a comorbilità multiple originanti dall'esposizione a fattori di rischio comuni (principalmente **tabagismo**) come cancro del polmone, infarto acuto del miocardio, vasculopatia periferica, ecc.

Si associa inoltre a comorbilità derivate dal trattamento ricevuto (**osteoporosi** da trattamento corticosteroideo) o dalla limitazione funzionale dovuta alla patologia stessa (ansia/depressione).

I pazienti con BPCO ed ipossiemia possono inizialmente presentare poliglobulia, ma agli stadi avanzati della malattia si rileva generalmente anemia od anche cachessia da malattia cronica.

La BPCO si associa di frequente alla sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (**OSAS**). Prende il nome di sindrome "overlap" o di sovrapposizione quando le due condizioni coesistono. Si deve sospettare in pazienti che, a fronte di un'alterazione funzionale lieve, presentano complicanze più gravi dell'atteso. La poliglobulia e l'insufficienza respiratoria (soprattutto ipercapnica) in una BPCO lieve devono orientare verso una sospetta coesistenza di OSAS.

D'altro canto, una dispnea elevata con segni d'insufficienza cardiaca destra in un paziente con BPCO deve farci sospettare la coesistenza d'ipertensione polmonare.

MISURE GENERALI
- Mantenere il trattamento di routine - Trattamento broncodilatatore nei casi urgenti: anticolinergico + ß2 agonista ad azione breve ad alti dosaggi, inalatorio o nebulizzato - Terapia antibiotica, se sono presenti due o più criteri di esacerbazione - Valutare la somministrazione di corticosteroidi sistemici - Valutare la necessità di ossigenoterapia in presenza d'insufficienza respiratoria - Valutare la necessità di ventilazione meccanica in presenza di basso livello di coscienza, instabilità emodinamica, affaticamento muscolare o acidosi respiratoria progressiva - Valutare la necessità di ricovero ospedaliero in assenza di miglioramento o se intervengono criteri di gravità - Ottimizzare il trattamento broncodilatatore domiciliare alle dimissioni: • Incrementare la dose di anticolinergico / agonista-β_2 ad azione breve • Aggiungere β_2 agonista ad azione prolungata • Valutare i corticosteroidi inalati in presenza di broncospasmo Valutare un ciclo breve di corticosteroidi orali • Aggiungere diuretici in presenza d'insufficienza cardiaca destra - Valutare la necessità di tromboprofilassi - Valutare l'evoluzione dopo 48-72 ore. In assenza di miglioramento, valutare l'intensificazione del trattamento, una causa alternativa, una complicanza concorrente e la necessità di ricovero ospedaliero

Tabella 5.5: Trattamento di BPCO riacutizzata.

5.7. Prognosi

La gravità della BPCO si classifica in funzione del FEV_1 **(si studia in Classificazione GOLD)**. Il valore del FEV_1 al momento della diagnosi ed il ritmo di riduzione annuale del FEV_1 sono i migliori indici isolati per la predizione della prognosi in un paziente stabile. Il migliore predittore globale è l'indice BODE (body mass index, obstruction, dyspnea, exercise). Invece, il tasso di sopravvivenza dei pazienti affetti da BPCO necessitanti di ventilazione meccanica dipende fondamentalmente dal livello di attività fisica che praticavano prima del ricovero.

CAPITOLO 6 ASMA

Concetto

È un processo infiammatorio cronico delle vie aeree, caratterizzato da iperreattività tracheobronchiale, che determina un'ostruzione **reversibile** delle vie aeree.

La reazione asmatica origina da un meccanismo d'ipersensibilità di tipo immediato (tipo I), con rilascio d'istamina, bradichinina e SRS-A (sostanza a reazione lenta: leucotrieni C4 E D4). (SSM15, G, 29)

Tipi

- **Asma estrinseco (allergico o Th2 mediato)**
  In genere esordisce nell'infanzia (<10 anni) in soggetti con anamnesi personale e familiare di malattie allergiche (atopia, rinite, orticaria, ecc.). Le crisi si scatenano in presenza di allergeni (polvere, epiteli animali, farmaci, ecc.) per effetto di un meccanismo d'ipersensibilità di tipo I; l'allergene responsabile può essere individuato mediante intradermoreazione positiva (Prick test). Il paziente presenta ↑ **IgE** sierica.
- **Asma intrinseco (idiosincrasico o non-Th2 mediato)**
  Esordisce in adulti giovani (<40 anni) senza anamnesi di malattie allergiche. Il Prick test è negativo e la IgE sierica nella norma. Non è noto il meccanismo immunologico che scatena le crisi.
  Un sottogruppo di pazienti associa intolleranza ad aspirina e poliposi nasale (triade ASA).

Patogenesi

Il fattore scatenante più comune di una crisi asmatica è costituito dalle infezioni, principalmente di origine virale: virus respiratorio sinciziale e virus della **parainfluenza** nella popolazione pediatrica, ***Rhinovirus*** (il più frequente) nella popolazione adulta.

Particolare interesse merita la **triade ASA (o triade di Widal)**, che interessa il 10% degli asmatici e consiste nell'associazione di asma, poliposi nasale ed intolleranza ad aspirina e ad altri FANS. In questi pazienti si deve evitare la somministrazione di aspirina, poiché può scatenare un episodio grave di asma. In linea generale, il paracetamolo ha un buon profilo di tolleranza.

Anatomia patologica

Il dato macroscopico più clamoroso è l'iperinsufflazione polmonare, con assenza di collasso alveolare all'apertura della cavità pleurica in sede di necroscopia.

A livello microscopico si osserva ipertrofia delle cellule muscolari bronchiali, aumento delle ghiandole e delle cellule mucose, infiammazione della mucosa, edema ed infiltrato eosinofilo e desquamazione epiteliale.

Al termine della crisi asmatica compare in genere tosse produttiva, laddove nell'espettorato si rileva la presenza delle cosiddette **spirali di Curschmann** (materiale mucinoso accumulato nei bronchi distali che si stacca, mantenendo la forma tubolare del bronco), **cristalli di Charcot-Leyden** (prodotti degli eosinofili) e **corpi di Creola** (aggregati di cellule epiteliali).

Segni clinici (SSM17, G, 10)

I sintomi tipici sono **tosse**, **dispnea**, **sibili respiratori** e sensazione di oppressione toracica, a carattere variabile.

Ciononostante, in alcuni pazienti l'unica manifestazione è la tosse cronica scarsamente produttiva. I sintomi di asma compaiono generalmente in forma episodica, molte volte correlati a fattori scatenanti o in condizioni di sforzo. È caratteristica la comparsa dei sintomi nelle ore notturne o nelle prime ore del mattino.

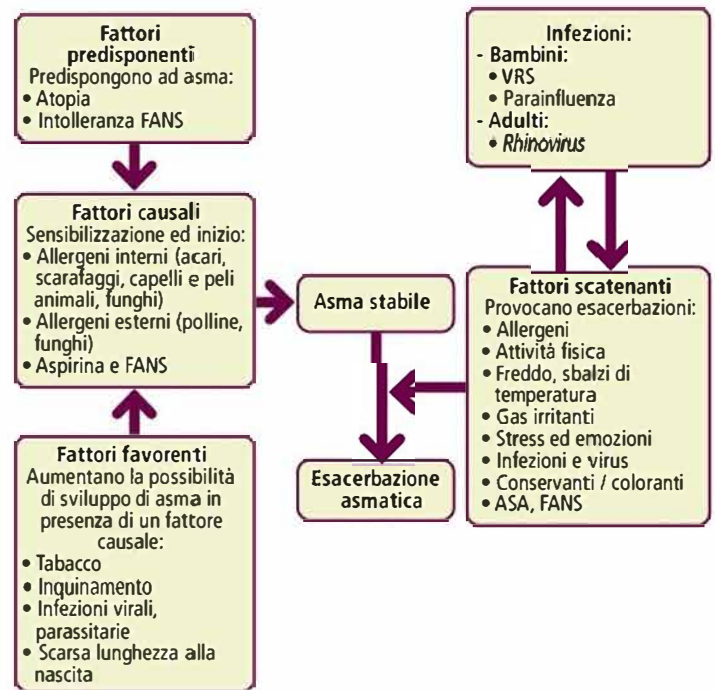



Figura 6.1: Fattori di rischio per asma bronchiale.

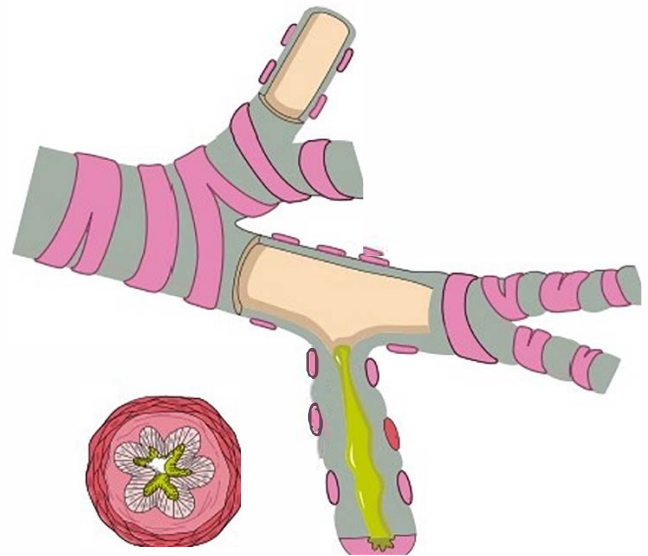



Figura 6.2: Bronchiolo asmatico. Mucosa infiammata, accumulo di muco e broncocostrizione.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico dell'asma si fonda sulla clinica e sulla storia del soggetto e spesso trova conferme nel riscontro di una sindrome ostruttiva bronchiale. L'**iperreattività** delle vie aeree può essere dimostrata a fronte di diversi stimoli, così come la **reversibilità** dell'ostruzione bronchiale e la **variabilità** della stessa **(SSM14, PN, 3)**. L'assenza di ostruzione o di reversibilità in un dato momento non esclude la diagnosi di asma.

Esame obiettivo

Nelle crisi di asma l'auscultazione polmonare evidenzia la presenza di sibili ed un allungamento della fase d'espirazione. In casi lievi, i sibili (a prevalenza espiratoria) compaiono nelle due fasi del ciclo respiratorio e sono di tono più grave. Nei casi gravi diventano più acuti e, in quadri estremi, possono anche scomparire, con conseguente silenzio auscultatorio. Si possono osservare tirage od uso della muscolatura inspiratoria accessoria. In genere è presente tachipnea, ma la sua assenza, dovuta ad esauribilità muscolare, è un segno di gravità. Di fronte a crisi gravi possono comparire segni di affaticamento muscolare.

Emogasanalisi arteriosa (SSM17, G, 11)

Rappresenta l'esame migliore per la definizione dello stato di ossigenazione in una crisi asmatica. In corso di crisi il paziente manifesta generalmente ipossiemia ed alcalosi respiratoria da iperventilazione ($PaCO_2$ minore di 35 mmHg). L'esaurimento della muscolatura respiratoria od un'ostruzione più grave può dare origine a normocapnia o addirittura ad ipercapnia, che è un segno di gravità importante. In quest'ultimo caso spesso si osserva acidosi mista: respiratoria ipercapnica e metabolica da iperlattatemia conseguente all'esaurimento muscolare.

Quadro analitico

Sia nell'asma intrinseca sia nella variante estrinseca si osserva generalmente eosinofilia. Tuttavia, la sua assenza non esclude la diagnosi. D'altro canto, valori molto elevati suggeriscono la presenza di altre patologie, come aspergillosi broncopolmonare allergica, polmonite eosinofila cronica, parassitosi polmonare, ecc.

Test di atopia

Test cutaneo (Prick test), test di determinazione delle **IgE totali sieriche** (PRIST). Servono ad identificare gli agenti scatenanti, ma non hanno alcuna utilità ai fini della diagnosi.

Radiografia del torace

È poco utile nel periodo intercrisi, poiché in genere risulta normale. Nella fase acuta mostra dati d'iperinsufflazione ed è necessaria per **escludere** processi concomitanti e possibili complicanze (pneumotorace, pneumomediastino).

Esami funzionali

La **spirometria** dimostra spesso un tipico pattern ostruttivo, con riduzione del FEV_1 e del rapporto FEV_1/CVF. Analogamente si evidenzia un incremento del VR fino al 400% e una CVF minore del 50%. La **reversibilità** si evidenzia mediante un test di broncodilatazione (mediante 400 mcg di salbutamolo): un aumento del FEV_1 pari o superiore al 12% (200 ml in volume). dopo somministrazione di broncodilatatore inalato conferma la diagnosi; tuttavia l'esito negativo del test di broncodilatazione non la esclude. **(SSM20, G, 42)**

La **variabilità** dell'ostruzione bronchiale si valuta con la misurazione del picco di flusso espiratorio (FEM, PEF o peak espiratory flow). Esistono misuratori portatili del PEF che consentono di realizzare le misurazioni mattutine e serali. Una variabilità giornaliera diurna media pari al 10% del PEF conferma la diagnosi di asma. In caso di esacerbazione di una crisi asmatica, il PEF è un indicatore di gravità migliore dei segni clinici. Inoltre, consente di valutare la risposta al trattamento.

Figura 6.3: Misuratore del picco di flusso espiratorio.

Test di provocazione bronchiale

Poiché l'asma è una malattia reversibile ed episodica, la spirometria può risultare nella norma se viene eseguita in fase epicritica. In questi casi, si deve eseguire un test di provocazione bronchiale al fine di rendere evidente l'iperreattività dei bronchi, owero, una risposta eccessiva delle vie aeree a certi agenti inalati o stimoli fisici. I test più diffusi sono quello di provocazione con metacolina o sotto sforzo, ma anche con istamina. Il test si considera positivo se si rileva un calo del FEV_1 superiore al 20% rispetto al valore basale dopo somministrazione dello stimolo. **(SSM19, G, 61)**

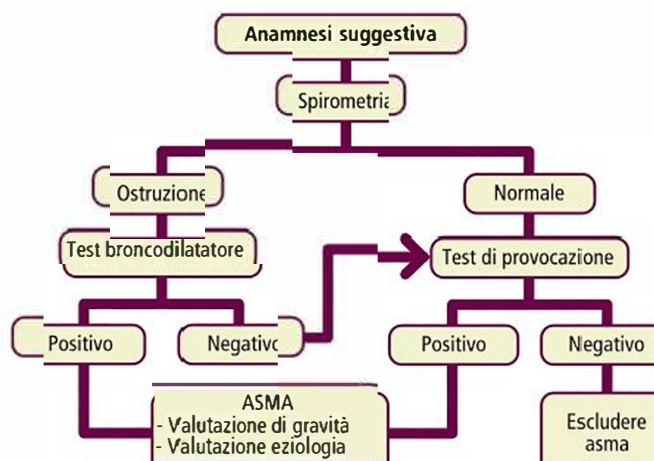



Figura 6.4: Algoritmo diagnostico di asma bronchiale.

Frazione esalata di ossido nitrico (FeNO)

L'NO viene sintetizzato da tre isoforme di NO-sintasi: endoteliale (eNOS), neuronale (nNOS) ed inducibile (iNOS). Nell'asma, le cellule infiammatorie e l'epitelio presentano un aumento dell'iNOS, che dà luogo ad un aumento dell'NO nell'aria espirata. La quantificazione del FeNO è correlata al grado d'in-

fiammazione tracheobronchiale. La sua utilità pratica è dubbia, anche se potrebbe fornire una linea guida verso il trattamento, conducendo a dosi minori di corticosteroidi per via inalatoria.

Trattamento (SSM17, G, 12; SSM18, G, 59)

Obiettivi

- Risolvere o ridurre la sintomatologia, in modo tale che non interferisca con l'attività quotidiana del paziente né alteri la sua qualità di vita.
- Mantenere una funzione polmonare normale o vicina alla normalità.
- Prevenire le riacutizzazioni e, laddove si verifichino, abbreviarne la durata.
- Evitare al massimo gli effetti secondari del farmaco.

A livello terapeutico, i farmaci d'uso nel trattamento dell'asma si dividono in agenti di controllo (migliorano il grado di controllo poiché riducono l'infiammazione sottostante) e di sollievo (offrono un sollievo sintomatico). Questi ultimi possono essere definiti anche come agenti sintomatici o di salvataggio. Il trattamento di salvataggio fondamentale consiste nel beta-agonista ad azione breve.

I farmaci che si utilizzano nel trattamento dell'asma possono suddividersi fisiologicamente in:

- **Broncodilatatori** (si studia in BPCO)
  - **Agonisti β_2-adrenergici**.
  - **Xantine**.
  - **Anticolinergici**.
- **Antinfiammatori**
  - **Corticosteroidi**
    Sono i farmaci antinfiammatori per eccellenza nel trattamento dell'asma bronchiale. Tuttavia, non esercitano alcun effetto contro la risposta broncocostrittiva immediata all'allergene od allo sforzo, ma inibiscono la risposta tardiva e riducono l'iperreattività bronchiale. Si possono somministrare per via inalatoria o per via sistemica. Per via inalatoria non inducono soppressione surrenale né effetti sistemici, laddove gli effetti secondari più frequenti sono disfonia e candidiasi orofaringea. I preparati da inalare sono budesonide, ciclesonide, dipropionato di beclometasone e fluticasone. Per via orale si usano prednisone e prednisolone, quando l'asma non è controllabile con i corticosteroidi per via inalatoria. La via endovenosa trova impiego nelle esacerbazioni gravi (idrocortisone e metilprednisolone).
  - **Cromoni**
    Il cromoglicato sodico e il nedocromile sodico non generano un effetto broncodilatatore, bensì agiscono mediante stabilizzazione della membrana dei mastociti, impedendone la degranulazione e la conseguente liberazione di mediatori. Trovano impiego per via inalatoria. Sono indicati nel trattamento di base dell'asma professionale e nell'asma da sforzo.
  - **Antagonisti dei recettori dei leucotrieni** (SSM15, PN, 3)
    Sono montelukast e zafirlukast. Sono indicati principalmente nel trattamento dell'asma indotto da sforzo e nella triade ASA. Sono altresì utili come trattamento complementare nell'asma lieve e moderato. Nei bambini con asma persistente, la terapia regolare con antagonisti dei recettori dei leucotrieni determina una riduzione dei sintomi e dell'uso di corticosteroidi sistemici. Non si usano in monoterapia o come prima scelta nel trattamento dell'asma.
  - **Anticorpi monoclonali**
    - Omalizumab (XOLAIR®): sottocutaneo, indicato nel trattamento dell'asma estrinseco grave, scarsamente controllato con il trattamento convenzionale e con elevati livelli sierici di IgE.
    - Mepolizumab (NUCALA®): si tratta di un anticorpo monoclonale (IgG1, kappa) con target interleuchina 5 (IL-5) somministrato nel sottocute alla dose di 100 mg ogni 4 settimane destinato al trattamento a lungo termine dell'asma eosinofilico permanente/grave. L'inibizione della IL-5 riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.
    - Benralizumab (FASENRA®): recentemente (Novembre 2018) si è avuta la approvazione europea del farmaco benralizumab, un anticorpo monoclonale afucosilato umanizzato (IgG1, kappa) capace di legarsi alla subunità alpha del recettore umano della IL-5 con alta affinità e specificità. L'assenza di fucosio nel dominio Fc del farmaco ne determina la affinità per recettori delle cellule effettrici immunitarie come i linfociti natural killer (NK), provocando apoptosi di eosinofili e basofili con meccanismo di citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).
    - Dupilumab (DUPIXENT®): anti-recettore α per l'IL4, indicato per l'asma eosinofilico grave di tipo 2 alla dose di 200 mg o 300 mg, somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane; per l'asma grave dipendente da corticosteroidi sistemici o in presenza di una concomitante dermatite atopica moderata/grave la dose è 300 mg per iniezione sottocutanea ogni 2 settimane.

(SSM14, PN, 4)

Asma cronico

Il trattamento dell'asma deve essere personalizzato con un piano terapeutico scaglionato. Si deve evitare l'esposizione ai fattori scatenanti e sottoporsi alla vaccinazione annuale antinfluenzale. Analogamente è opportuno eseguire una valutazione periodica della risposta al trattamento in base al PEF. Nel caso di coesistenza di asma e rinite, è importante trattare anche la rinite.

In base alla gravità (vedere la Tabella 6.1 alla pagina successiva) l'asma può essere intermittente, persistente lieve, [persistente] moderato e [persistente] grave.

Secondo il grado di controllo si può definire l'asma controllato, parzialmente controllato od incontrollato (vedere la Tabella 6.2 alla pagina successiva). Trattamento consigliato:

- Asma controllato
  Mantenere il trattamento, provare una riduzione progressiva.
- Asma parzialmente controllato
  Valutare il mantenimento del trattamento o titolare a dosi incrementali, in base alla tolleranza del paziente.
- Asma scarsamente controllato o instabile
  Aumentare la dose di uno o due gradi fino a conseguire il controllo. Il trattamento cronico dell'asma fa seguito alle attuali linee guida della Global INitiative for Asthma "GINA" recentemente giunte alla versione 2019 e di cui proponiamo lo schema di trattamento.
  (Vedere la figura 6.6 alle pagine successive)
  Sostanzialmente, nel caso in cui non vi sia un controllo sintomatologico con la "scelta da preferire" nel paziente asmatico, bisogna: procedere allo step successivo oppure proseguire e approfondire il trattamento all'interno del singolo step con "altre opzioni terapeutiche" (es.: antagonisti dei leucotrieni, corticosteroido orali a bassa dose).

Gli step prevedono le seguenti "Scelte da preferire" dello scaglione:

- STEP 1: Associazione corticosteroide inalatorio + formoterolo (Agonista Beta2 a lunga durata) AL BISOGNO.
- STEP 2: Corticosteroide inalatorio a basso dosaggio oppure associazione corticosteroide inalatorio + formoterolo (Agonista Beta2 a lunga durata) AL BISOGNO.
- STEP 3: Associazione corticosteroide inalatorio a basso dosaggio + agonista Beta2 a lunga durata.
- STEP 4: Associazione corticosteroide inalatorio a medio dosaggio + agonista Beta2 a lunga durata.

	CRISI	CRISI NOTTURNE	FEV1 BASALE	VARIABILITÀ PEF	ALTRI
INTERMITTENTE	≤1/set	≤2/mese	≥80%	<20%	Asma da sforzo
PERSISTENTE LIEVE	>1/set e <1/die	>2/mese	≥80%	20-30%	Possibile limitazione dell'attività quotidiana
PERSISTENTE MODERATO	Sintomi giornalieri non continui	>1/set	60-80%	>30%	Limita l'attività fisica e il sonno
PERSISTENTE GRAVE	Continui	Giornaliero	≤60%	>30%	Attività fisica e sonno gravemente limitati

Tabella 6.1: Classificazione in stadi clinici e trattamento di asma cronico secondo gravità.

	CONTROLLATO (TUTTI I DATI)	PARZIALMENTE CONTROLLATO (1 O 2 ALLA SETTIMANA)	NON CONTROLLATO
SINTOMI DIURNI	Massimo 2/settimana	>2/settimana	Tre o più dati di asma parzialmente controllato nella stessa settimana
ATTIVITÀ LIMITATA	Assente	Sì	
SINTOMI NOTTURNI O AL RISVEGLIO	Assente	Sì	
NECESSITA SALVATAGGIO	Massimo 2/settimana	>2/settimana	
PEF O FEV_1	Normale, >80%	<80%	
RIACUTIZZAZIONE	No nell'anno precedente	Nell'anno precedente	Nell'ultima settimana

Tabella 6.2: Classificazione e trattamento di asma cronico secondo i gradi di controllo.

- STEP 5: Associazione corticosteroide inalatorio ad alto dosaggio + agonista Beta2 a lunga durata oppure terapia biologica con anticorpi monoclonali oppure aggiunta di tiotropio.

È importante sottolineare come la attuale linea guida GINA 2019 definisca e limiti chiaramente il ruolo dell'utilizzo occasionale del salbutamolo (ventolin®) come reliever. Numerosi studi hanno infatti confermato come l'utilizzo cronico del salbutamolo come farmaco reliever sia associato ad una maggiore mortalità perché diminuisce la compliance del paziente al trattamento cronico dell'asma secondo il modello degli step a causa di un senso di "falsa sicurezza".

Attualmente la GINA 2019 chiarisce come, in caso di bisogno, il farmaco da utilizzare non sia più il salbutamolo (ventolin®) ma la associazione budesonide/formoterolo (corticosteroide inalatorio + agonista Beta2 a lunga durata d'azione).

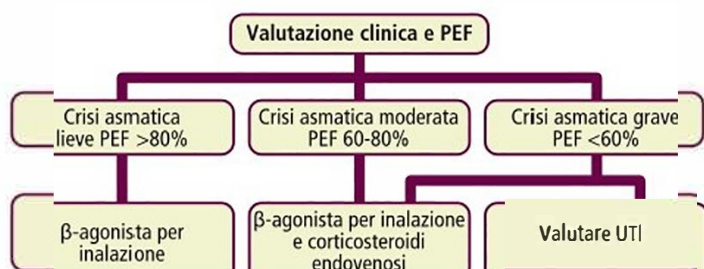



Figura 6.5: Gestione della crisi asmatica.

Crisi asmatica

Le esacerbazioni (attacchi o crisi) di asma sono episodi acuti o subacuti caratterizzati da un aumento progressivo di uno o più sintomi tipici (dispnea, tosse, sibili ed oppressione toracica) accompagnati da una riduzione del flusso espiratorio (PEF o FEV_1). La valutazione della gravità di una crisi asmatica si effettua sulla base di dati **clinici**, **dell'emogasanalisi** e del **PEF**, il che consente di classificare le crisi asmatiche in lievi, moderate e gravi. **(Vedere la Tabella 6.3 alla pagina successiva)**

Sono segni di **gravità** la presenza di dispnea moderata a riposo, l'utilizzo di muscoli accessori, sibili intensi, diaforesi, polso paradosso superiore a 10-25 mmHg, tachicardia superiore a 120 bpm e tachipnea superiore a 30 rpm.

Sono segni di **estrema gravità** o di rischio vitale immediato, e pertanto di ricovero in **UTI**, dispnea molto intensa, cianosi, bradicardia, bradipnea, ipotensione, movimento paradosso toracoaddominale, silenzio auscultatorio e riduzione del livello di coscienza. In questo quadro è controindicata la ventilazione meccanica non invasiva (ritarda una situazione generalmente inevitabile e peggiora la prognosi *quoad vitam*) e si deve procedere ad intubazione orotracheale del paziente ai fini della ventilazione invasiva.

Il farmaco di prima scelta per il trattamento delle crisi asmatiche è un β_2-adrenergico ad azione breve per via inalatoria, che va ad aggiungersi ai corticosteroidi sistemici se la crisi è moderata o grave (anche nella popolazione pediatrica) **(SSM20, G, 3)**. Quando la via aerea non consente un passaggio agevole, i β_2-adrenergici possono essere somministrati per via sottocutanea ed anche per via endovenosa. Dopo 20-30 minuti si deve rivalutare il PEF per verificare l'evoluzione. Gli anticolinergici sono utili nelle riacutizzazioni gravi. I mucolitici possono peggiorare la tosse e, per via nebulizzata, provocare broncospasmo, pertanto sono controindicati.

	LIEVE	MODERATA	GRAVE
DISPNEA	Durante la deambulazione	Durante l'eloquio	A riposo
DURANTE L'ELOQUIO NON TERMINA...	Paragrafi	Frasi	Parole
FREQUENZA RESPIRATORIA	Aumentata	Aumentata	>30/min
USO DEI MUSCOLI ACCESSORI	Non abituale	Abituale	Affaticamento, movimenti paradossi
SIBILI	Moderati, al termine dell'espirazione	Intensi	Silenzio auscultatorio
FREQUENZA CARDIACA	<100	100-120	>120
POLSO PARADOSSO	Assente o <10 mmHg	Possibile, 10-25 mmHg	Frequente, >25 mmHg
PEF (% DEL TEORICO)	≥80%	60-80%	<60
PEF (VALORE ASSOLUTO)	>300 l/min	150-300 l/min	<150 l/min
$PaCO_2$	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg
PaO_2	Normale	>60 mmHg	<60 mmHg
Sat O_2	>95%	91-95%	<90%

Tabella 6.3: Classificazione della gravità della crisi asmatica.

Ricorda...

Ricorda che nell'ambito della diagnosi di asma occorre dimostrare:
- Reversibilità: aumento del FEV_1 del 12% o superiore a 200 ml dopo la somministrazione di 400 mcg di salbutamolo.
- Iperreattività: riduzione del FEV_1 del 20% post-test con metacolina o post-sforzo
- Variabilità: si dimostra mediante PEF

Rispetto alla diagnosi occorre altresì sapere che una spirometria normale non esclude la diagnosi di asma, ma la esclude un eventuale esito nella norma del test con metacolina

Non confondere le classificazioni:
- Di asma cronica (intermittente/persistente lieve, moderata, grave): secondo criteri clinici e spirometrici
- Di crisi asmatica (lieve/moderata/grave): secondo PEF

In un caso clinico, sospetto di asma persistente moderata in presenza di sintomi notturni o sintomi che esordiscono durante le normali attività

Ricorda...

Di fronte a un paziente con unica sintomatologia di tosse cronica, è necessario eseguire la diagnosi differenziale tra:
- Asma
- RGE
- Patologia ORL (scolo retronasale)

A tal fine si aderisce al seguente piano diagnostico a scaglioni, a fronte di valori normali degli esami antecedenti:
1. Abbandono del consumo di tabacco e dei farmaci tussigeni
2. Radiografia del torace (in genere è normale nei pazienti con asma, RGE e patologia ORL)
3. Spirometria con test broncodilatatore
4. Test di metacolina
5. pHmetria nelle 24 ore
6. TC, broncoscopia

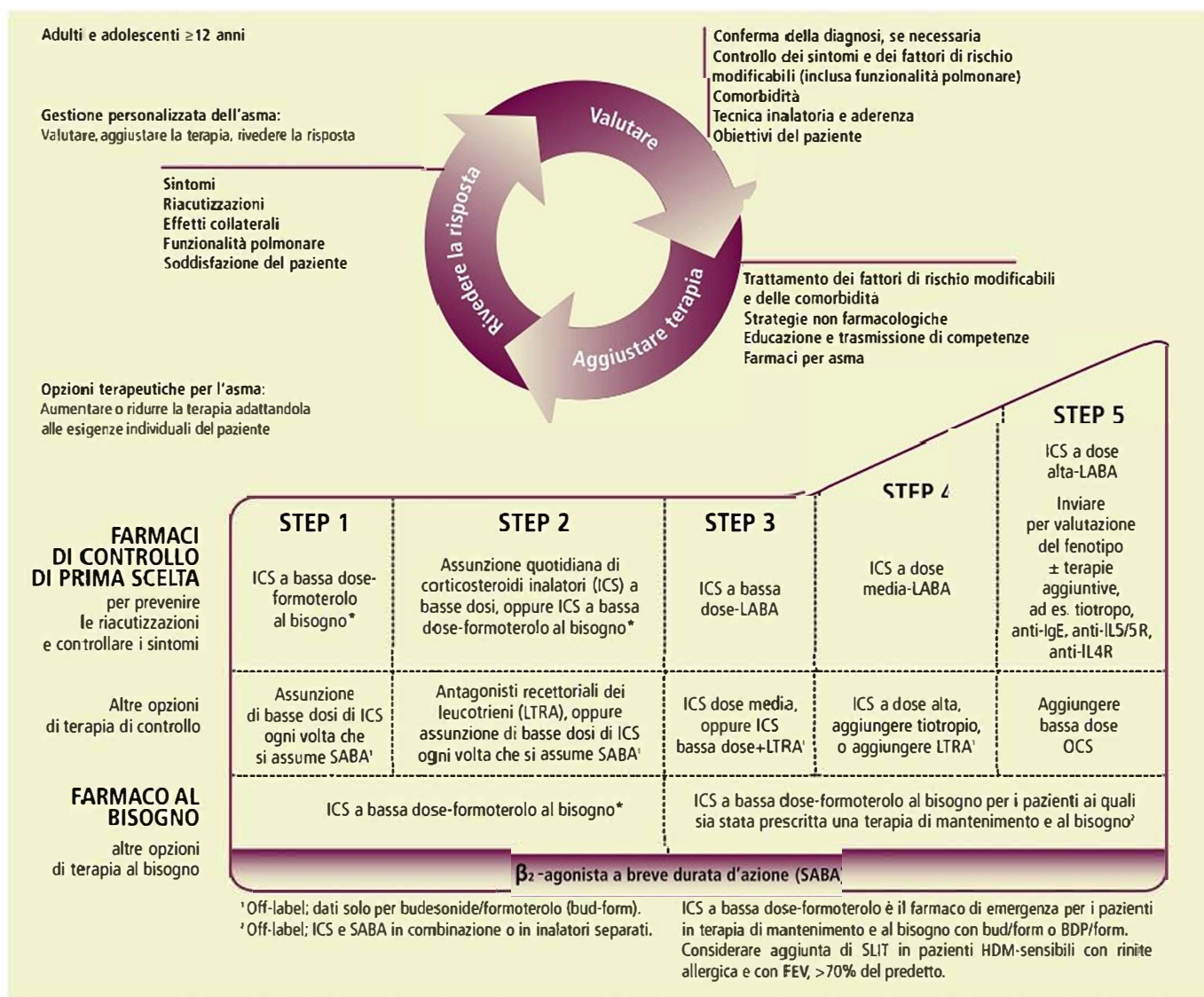



Figura 6.6: Linee guida della Global INiziative for Asthma "GINA".

CAPITOLO 7 TROMBOEMBOLISMO POLMONARE

Fattori di rischio (SSM16, PN, 7)

Più del 95% dei casi di tromboembolismo polmonare (TEP) si devono a trombosi nel sistema venoso profondo (TVP) alle estremità inferiori (soprattutto nel territorio soprapopliteo), spesso asintomatica. Fondamentalmente è favorito dalla lesione dell'endotelio e dalla triade di Virchow (danno endoteliale, stasi venosa e ipercoagulabilità) **(SSM19, G, 115)**. Tra i principali processi che favoriscono il TEP emergono: frattura delle estremità inferiori, post-chirurgia, post-parto, allettamento prolungato, insufficienza cardiaca, insufficienza venosa profonda cronica, obesità, carcinomi (quello che più di frequente si associa al TEP è l'adenocarcinoma del polmone), iperestrogenismo, gravidanza, anticoncezionali, livelli elevati di anticorpi antifosfolipidi, anticoagulante lupico ed altri stati d'ipercoagulabilità, come il deficit di antitrombina III, il fattore V di Leiden (coagulopatia più frequente nella popolazione) o il deficit delle proteine C o S.

Dal punto di vista fisiopatologico, il TEP produce i seguenti effetti:

- Aumento della resistenza vascolare polmonare
  Per riduzione del letto vascolare con alterazione dell'emodinamica delle cavità destre.
- Iperventilazione alveolare
  Per stimolo di recettori polmonari di distensione ed irritazione, con PCO_2 normale o ridotta.
- Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione
  Per l'aumento dello spazio morto alveolare, broncocostrizione delle piccole vie aeree e collasso alveolare da perdita di surfattante in zone ipossiche, con conseguente ipossiemia.
- Riduzione della compliance polmonare
  Per accumulo di liquido nelle zone interessate.
- Alterazione dello scambio gassoso
  Dovuta all'aumento dello spazio morto, alterazione V/Q, comparsa di shunt destro-sinistro ed alterazione della diffusione (per riduzione della superficie di scambio).

Segni clinici

Il sintomo più frequente è la dispnea a comparsa improvvisa ed aspecifica, talora accompagnata da tachipnea (segno più frequente) e tachicardia. La sincope è rara, è indicativa di alterazione emodinamica transitoria. Può essere asintomatica.

Nel TEP con ostruzione >50% dell'arteria polmonare principale o con occlusione di vari rami lobari si può osservare la presenza, inoltre, di dolore retrosternale, galoppo ventricolare o sdoppiamento del secondo tono.

In presenza di dolore pleurico, emottisi, febbricola e versamento pleurico ematico, si deve sospettare una complicanza con **infarto polmonare** (normalmente periferico).

Il **TEP cronico** può decorrere esclusivamente con dispnea. Di fronte ad un'ipossiemia con ipertensione polmonare, radiografia del torace normale ed esami funzionali respiratori normali, la presenza di TEP cronico è da escludersi. **(SSM15, PN, 7)**

Diagnosi (SSM16, PN, 8) (SSM18, G, 71)

L'approccio diagnostico iniziale comprende anamnesi, esame obiettivo, radiografia del torace, emogasanalisi arteriosa e ECG. Sulla base di questi dati si costruisce il **sospetto clinico** di TEP, che consente di avviare il trattamento se tale sospetto è molto elevato. La **diagnosi definitiva** di TEP si formula con angioTC, scintigrafia od angiografia. Altri esami eventualmente utili ai fini diagnostici sono l'ecografia doppler degli arti inferiori e la determinazione del D-dimero, che valuta la presenza di malattia tromboembolica ma non di TEP in particolare.

- **Radiografia del torace**
  Può essere aspecificamente anormale, laddove l'alterazione più frequente è l'elevazione dell'emidiaframma; altre alterazioni sono le atelettasie laminari o la perdita di volume. Le manifestazioni specifiche di TEP sono: segno di Westermark (ipertrasparenza polmonare dovuta all'oligoemia focale),

VARIABILE	PUNTI
Segni e sintomi di TVP	3
Diagnosi alternativa meno probabile di TEP	3
Frequenza cardiaca >100 bpm	1,5
Immobilizzazione o chirurgia nelle 4 settimane precedenti	1,5
Precedente TVP/TEP	1,5
Emottisi	1
Neoplasia (in corso di terapia, sottoposta a terapia negli ultimi 6 mesi o palliative)	1

PUNTEGGIO	CATEGORIA	PUNTEGGIO	CATEGORIA
<2 punti	Bassa probabilità	≤4 punti	TEP improbabile
2-6 punti	Probabilità moderata	>4 punti	TEP probabile
>6 punti	Alta probabilità		

Tabella 7.1: Esistono vari score per identificare i pazienti a rischio di TEP, tra questi il più usato è lo score di Wells.

asimmetria delle arterie polmonari (arteria polmonare discendente destra di dimensioni superiori) e gobba di Hampton, una condensazione polmonare triangolare periferica con base nella superficie pleurica, tipica del TEP con infarto polmonare spesso associata a versamento pleurico sieroematico (infarti periferici).

Figura 7.1: Alterazioni radiologiche del TEP (elevazione dell'emidiaframma destro e gobba di Hampton).

- **Emogasanalisi arteriosa**
  In genere si osservano ipossiemia (conseguenza della perdita di volume ed ipoperfusione polmonari, insufficienza ventricolare destra e riduzione della gittata cardiaca), ipocapnia e alcalosi respiratoria. Analogamente, è frequente l'aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno.
- **Elettrocardiogramma**
  Spesso è aspecificamente anormale; l'alterazione più comune è la tachicardia sinusale. Se il TEP è esteso, compaiono segni di sovraccarico destro: deviazione dell'asse verso destra, pattern SI-QIII-TIII (il più specifico), blocco di branca destra ed onde "P polmonare". **(SSM20, G, 36)**
- **Determinazione del D-dimero mediante ELISA**
  In un paziente emodinamicamente stabile, nel sospetto clinico basso-intermedio di TEP ("unlikely PE") è il primo test da realizzare, poiché solo in tal caso ha un elevato valore predittivo negativo. In altri termini: se negativo contribuisce a escludere la diagnosi di TEP, se positivo dovrà essere continuato l'iter diagnostico con angio-TC del torace. In un paziente emodinamicamente stabile con rischio clinico elevato ("PE likely") il dato del D-dimero non deve essere valutato, bisogna passare subito allo step successivo.
  Bisogna ricordare inoltre che i D-dimeri, sebbene risultino molto sensibili, possono elevarsi anche in altre condizioni (bassa specificità per TEV) **sistemiche** come infezioni, traumi, IMA, interventi chirurgici, neoplasie, **età**, **gravidanza**, **ricoveri ospedalieri**, **degenza in case di cura**. Secondo le nuove linee guida ESC del 2014, il cut-off del valore del D-dimero può essere normalizzato per l'età del paziente attraverso la formula seguente: **età *10 mcg/L**, a partire da soggetti con età >50 anni.
  Questa determinazione è disponibile in quasi tutti i servizi di urgenza e si esegue rapidamente ed a bassi costi.
- **AngioTC con contrasto: gold standard di fronte al sospetto di TEP**
  È utile per visualizzare la presenza di TEP centrali (delle grandi arterie) ma difficilmente riesce a rilevare trombi periferici. Ha una sensibilità simile a quella della scintigrafia ai fini dell'esclusione del TEP (sensibilità 80%, specificità 90%), ma fornisce ulteriori informazioni su altri parametri diagnostici (p.e. valutazione della presenza di dissezione aortica in caso di dolore toracico con aumento dei D-dimeri, compatibile sia con TEP sia con sindrome aortica acuta). **(Vedere le figure 7.2 e 7.3)**
  È particolarmente indicata in pazienti con instabilità emodinamica od esito patologico alla radiografia del torace.
  È da evitarsi in presenza d'insufficienza renale (è relativamente sicura con livelli di creatinina <2 mg/dl), in gravidanza ed in soggetti allergici a mezzo di contrasto iodato. **(SSM15, C, 8)**

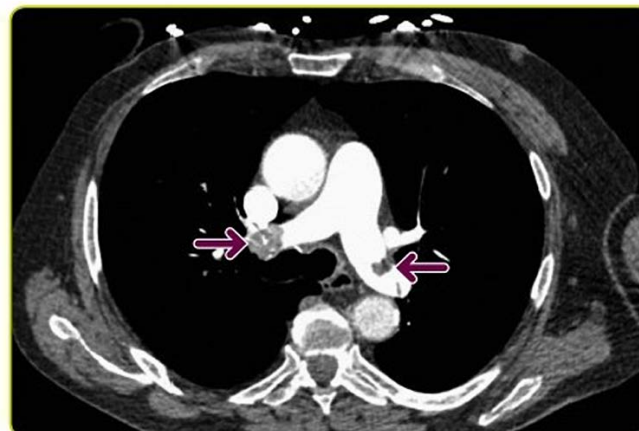



Figura 7.2: AngioTC che mostra un TEP bilaterale con interessamento delle due arterie polmonari principali (frecce).

Figura 7.3: TEP massivo con dilatazione del ventricolo destro (VD), che comprime secondariamente il ventricolo sinistro (VI). Sinistra: proiezione apicale 4 camere. Destra: proiezione parasternale asse corto.

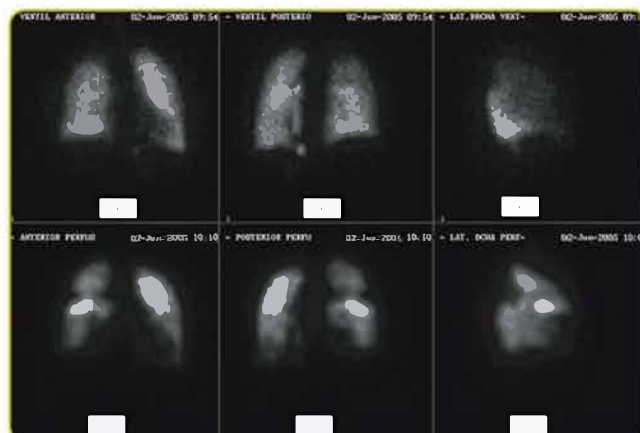



Figura 7.4: Scintigrafia di ventilazione/perfusione in una paziente con embolia polmonare massiva bilaterale. Si osservano difetti multipli di perfusione (P) in zone correttamente ventilate (V).

- **Scintigrafia di ventilazione/perfusione**
  Gold standard in presenza di controindicazioni all'angioTC. È di elevata probabilità diagnostica la presenza di due o più difetti segmentari di perfusione moderati o estesi, con ventilazione normale. Non è interpretabile in pazienti con patologia polmonare, come BPCO, nei quali coincidono difetti di perfusione e ventilazione, in cui si rende pertanto necessaria la realizzazione di un'angioTC o un'arteriografia.
  La scintigrafia di perfusione isolata è pertanto solo un test di screening, molto utile per escludere una TEP acuta clinicamente importante. Una scintigrafia di ventilazione/perfusione a bassa probabilità in un paziente con elevato sospetto clinico non esclude la diagnosi.
  (Vedere le figura 7.4 alla pagina precedente)
- **Angiografia polmonare** (vedere le figure 7.5A e 7.5B)
  Consente di formulare la diagnosi definitiva di TEP mediante il riscontro di difetti di riempimento intraluminale in più di una proiezione. È particolarmente utile come esame di controllo quando l'esito della scintigrafia polmonare è incerto o quando la probabilità clinica è elevata in presenza di scintigrafia negativa.
- Sia l'angiografia polmonare sia l'angioTC con contrasto sono controindicate in caso d'insufficienza renale ed in pazienti con allergia a contrasto iodato, pertanto la conferma diagnostica in questi casi si effettua con la scintigrafia di ventilazione/perfusione.
- Altre
  L'**ecocolordoppler venoso** degli arti inferiori è l'esame più diffuso in caso di sospetto TEP. Non serve ai fini della diagnosi di TEP, ma di TVP che, a sua volta, è supportiva della diagnosi di TEP.
  Ha un ottimo rapporto costo-efficacia in caso di elevato sospetto di TVP. Trattandosi di una metodica che non richiede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti è anche la metodica d'elezione per le donne in gravidanza con sospetto TEP o TVP.

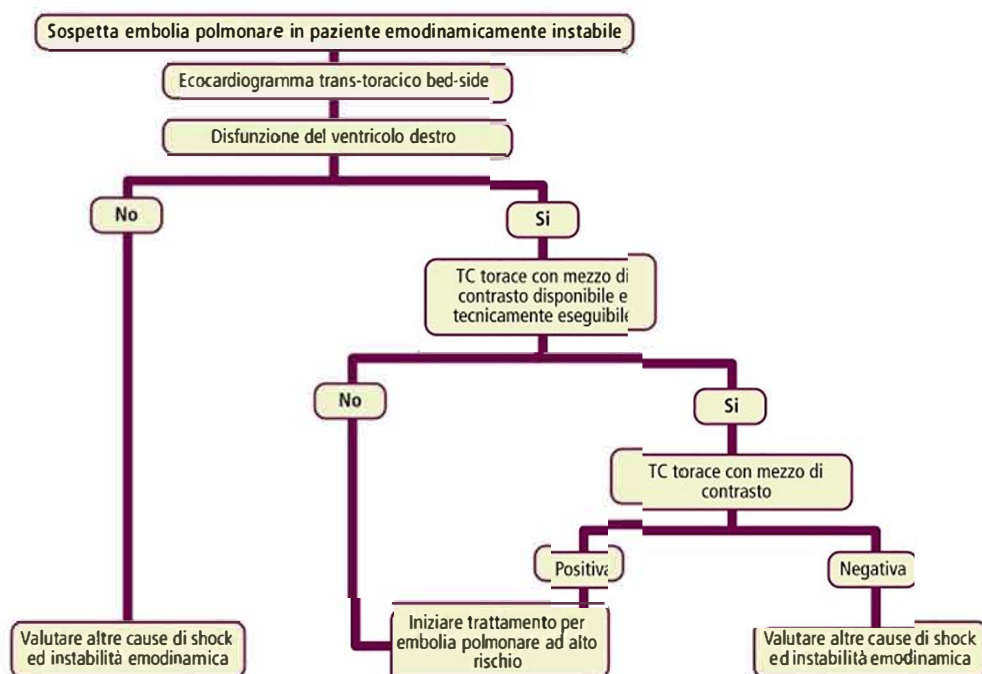



Figura 7.5A: Sospetta embolia polmonare in paziente emodinamicamente instabile.

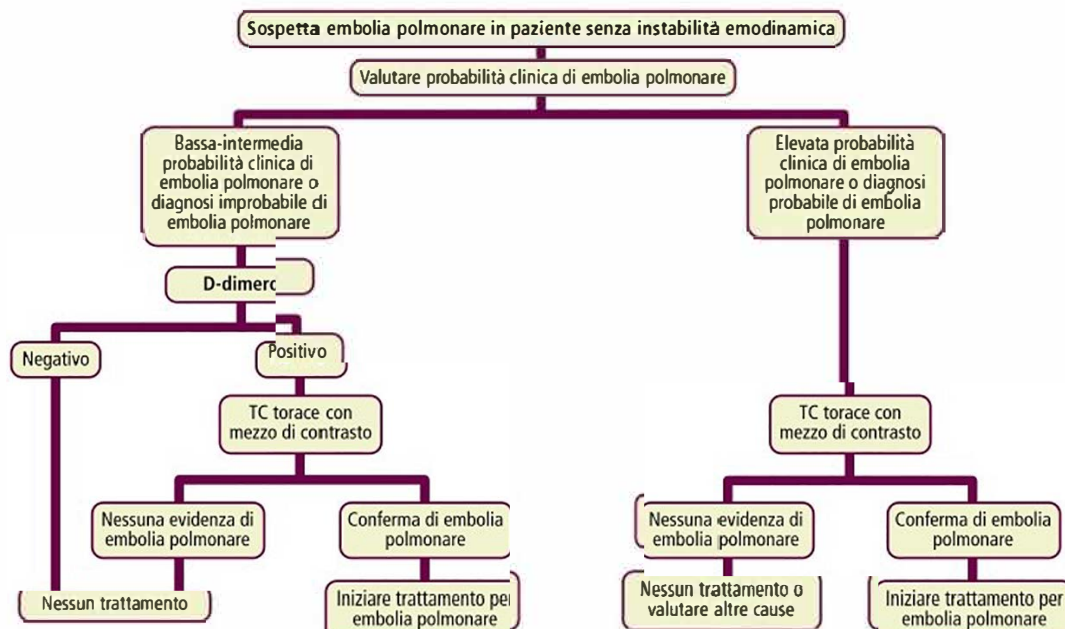



Figura 7.5B: Sospetta embolia polmonare in paziente senza instabilità emodinamica.

L'**ecocardiografia** trova impiego in caso di sospetto TEP ed in pazienti clinicamente gravi. Consente di visualizzare trombi importanti (bassa sensibilità) e segni di disfunzione del ventricolo destro, permettendo la stratificazione del rischio e la definizione della prognosi.

Prognosi

Una volta appurata la diagnosi di TEP, il passo successivo consiste nel valutarne la **gravità**, al fine di determinare se sia sufficiente il solo trattamento anticoagulante (eparina) o se il paziente possa trarre beneficio da misure più aggressive come fibrinolisi o trombectomia. La **principale causa di mortalità** in questi soggetti è la **disfunzione ventricolare destra** secondaria ad ipertensione polmonare prodotta da TEP. Per questo è necessario valutare lo stato del **ventricolo destro**. Nel paziente stabile, il primo passo da compiere è la determinazione dei livelli di troponina e BNP o ProBNP e, in caso di positività, effettuare l'**ecocardiogramma**. In presenza di condizioni instabili, si esegue direttamente l'ecocardiogramma.

Il TEP si classifica in tre categorie prognostiche:

- **TEP massivo**
  TEP che si presenta con **instabilità emodinamica** (PAS <90 per oltre 15 minuti).
- **TEP submassivo**
  Stabilità emodinamica con disfunzione ecografica del ventricolo destro o elevati livelli dei marcatori di danno miocardico (troponina, BNP).
- **TEP lieve**
  Stabilità emodinamica ed assenza di dati ecografici di disfunzione del VD e segni di sovraccarico miocardico.

Trattamento (SSM18, G, 72)

(Vedere la figura 7.6)

TEP lieve e TEP submassivo in assenza di dati di disfunzione grave del VD all'ecocardiografia

Nei pazienti con alta o intermedia probabilità clinica di TEP, in attesa dei risultati dei test diagnostici deve essere iniziata la terapia anticoagulante. Solitamente, si somministra **eparina sottocutanea a basso peso molecolare** (EBPM) o **fondaparinux**, o **eparina non frazionata** (ENF). EBPM e fondaparinux sono preferibili rispetto ad ENF per la terapia anticoagulante iniziale in corso di TEP, poiché comportano un minore rischio di sanguinamento maggiore e di trombocitopenia indotta da eparina (HIT). Né EBPM né fondaparinux necessitano di un monitoraggio di routine dei livelli dell'attività anti-Xa. L'ENF si somministra per via endovenosa e richiede il monitoraggio in base al tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT). Il range terapeutico si ottiene prolungando l'aPTT da 1,5 a 2,5 volte il valore di controllo. L'uso di ENF è oggi in gran parte limitato ai pazienti con evidente instabilità emodinamica o scompenso emodinamico imminente in cui sarà necessario un trattamento di riperfusione primaria. L'ENF è anche raccomandata per i pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) o obesità grave. Il dosaggio dell'ENF viene modulato in base al tempo di tromboplastina parziale attivato. Il trattamento con eparina deve essere protratto per 5-7 giorni.

Sulla base dei dati di farmacocinetica, si può anche ottenere un effetto anticoagulante altrettanto rapido con gli **anticoagulanti orali non vitamina K dipendenti** (NOAC). Studi clinici di fase III hanno dimostrato la non inferiorità di una strategia anticoagulante mono-farmaco, somministrando dosi più elevate di apixaban per 7 giorni o rivaroxaban per 3 settimane.

Le nuove linee guida ESC 2019 affermano che la terapia anticoagulante orale prevede come prima opzione terapeutica i NOAC, ovvero dabigatran, edoxaban, rivaroxaban ed apixaban. Questi ultimi rappresentano la prima scelta di trattamento iniziale e di mantenimento nei pazienti che non hanno controindicazioni alla somministrazione di NOAC. L'insufficienza renale grave è una controindicazione all'assunzione di NOAC. In alternativa possono essere impiegati gli **anticoagulanti antagonisti della vitamina K** (VKA), mantenendo un INR nel range 2-3. La terapia con VKA non va mai instaurata direttamente, ma sempre in pazienti già scoagulati con eparina a causa dell'effetto protrombotico paradosso nelle prime 24 ore (dovuto ad inibizione della proteina C ed S) e del tempo necessario per il raggiungimento del range terapeutico (3-5 giorni). Per i pazienti affetti da sindrome degli anticorpi antifosfolipidi si raccomanda il trattamento anticoagulante orale con un VKA per un periodo indefinito.

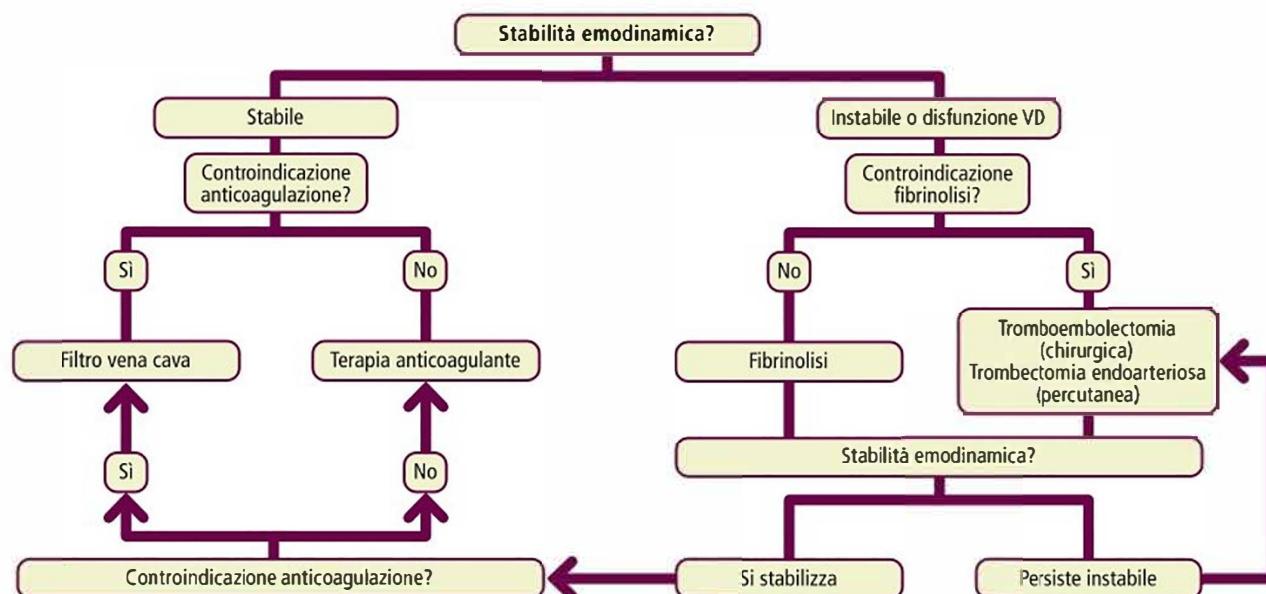



Figura 7.6: Algoritmo terapeutico del tromboembolismo polmonare.

La **durata** del trattamento dipende dai fattori di rischio:

- Primo episodio e causa reversibile
  3-6 mesi.
- **Episodi ricorrenti o causa intrattabile**
  La terapia anticoagulante deve essere mantenuta a vita. Nel paziente oncologico, il trattamento eparinico è la prima scelta per i pazienti affetti da neoplasia maligna gastrointestinale, o in presenza di alterato introito o assorbimento, o con grave insufficienza renale. Nei rimanenti casi, la scelta tra trattamento eparinico, edoxaban e rivaroxaban è a discrezione del clinico.

Sono controindicazioni assolute ai fini della terapia anticoagulante il sanguinamento attivo (ma non l'emottisi, che può far parte del quadro clinico, né il versamento pleurico siero-ematico, proprio del TEP che si associa ad infarto polmonare periferico), IA grave, emorragia intracranica, presenza di aneurisma intracranico e recente chirurgia intracranica, retinica o midollare.

TEP massivo e TEP submassivo in presenza di dati di disfunzione grave del VD all'ecocardiografia

Il trattamento d'elezione consiste in **trombolitici**, sempre che il paziente non presenti un alto rischio di sanguinamento. In un paziente altamente instabile, l'evidenza ecocardiografica della disfunzione del VD è sufficiente per attuare una riperfusione immediata, senza ulteriori test diagnostici, soprattutto se vengono visualizzati trombi a livello delle sezioni cardiache destre. Gli agenti trombolitici maggiormente impiegati sono i derivati ricombinanti dell'attivatore tissutale del plasminogeno (reteplasi, alteplasi, tenecteplasi). Successivamente si prosegue la terapia anticoagulante. Nei TEP massivi che non rispondono a trombolisi, occorre realizzare una frammentazione meccanica con **tromboembolectomia** (chirurgia molto aggressiva con sternotomia ed estrazione del trombo) o **trombectomia endoarteriosa** (lisi del trombo *in situ* con cateterismo arterioso).

Filtro cavale

In caso di controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante, ricorrenza di TEP malgrado terapia anticoagulante o presenza di esteso trombo flottante nella vena cava inferiore, si procederà al posizionamento di un **filtro nella cava inferiore** o alla **legatura** della stessa. La legatura della vena cava inferiore si realizza altresì in presenza di tromboflebite settica di origine pelvica.

Ricorda...

In caso di elevato sospetto clinico di TEP è necessaria l'immediata instaurazione di terapia anticoagulante, anche prima della conferma della diagnosi. Di fronte ad un TEP massivo è tuttavia necessario confermare la diagnosi prima di avviare un trattamento con fibrinolitici, dato l'alto rischio di sanguinamento associato alla somministrazione di questi agenti

Prevenzione del TEP

La tromboprofilassi è indicata nei pazienti con processi medici o chirurgici ad alto rischio per lo sviluppo di malattia tromboembolica venosa. Per quanto possibile, si deve incentivare la deambulazione. In base al profilo di rischio, sono sufficienti misure fisiche (compressione pneumatica intermittente, misure di compressione elastica) oppure può essere necessario procedere a terapia anticoagulante profilattica con eparina (in genere enoxaparina 40 mg/die) o, in caso di controindicazione, anche filtro cavale. La tromboprofilassi è necessaria durante la fase d'immobilità, ma può essere raccomandabile fino a 4 settimane dopo l'intervento chirurgico (soprattutto, in presenza di frattura dell'anca). Nell'ambito del trattamento delle fratture dell'anca e del ginocchio, sono stati testati nuovi anticoagulanti orali, rivaroxaban (anti-X) e dabigatran (antitrombina), che hanno dato risultati simili a EBPM. Queste misure trovano impiego per evitare la trombosi venosa profonda che, a sua volta, previene la comparsa di TEP, pertanto si definiscono collettivamente "prevenzione di ETEV".

CAPITOLO 8 DISTURBI DELLA VENTILAZIONE

8.1. Ipoventilazione alveolare

L'ipoventilazione alveolare si configura con un quadro d'insufficienza ventilatoria di pompa che produce una variazione delle pressioni parziali di ossigeno ed anidride carbonica nel sangue arterioso con ipossiemia ed ipercapnia. L'ipoventilazione si realizza principalmente per: riduzione dello stimolo respiratorio, ridotta funzionalità del sistema neuro-muscolare, alterazioni della parete toracica o del parenchima polmonare.

La differenza alveolo-arteriosa di ossigeno è generalmente nella norma (come ad esempio nelle patologie neuromuscolari o in caso di intossicazione da benzodiazepine), salvo in presenza di un disturbo parenchimale associato. Le ripercussioni dipendono dall'eccesso di CO_2 e dalla rapidità con cui il gas è stato trattenuto, ovvero non viene eliminato (ipoventilazione alveolare acuta e cronica). **(SSM15, S, 12)**

Segni clinici e diagnosi

L'**emogasanalisi arteriosa basale**, oltre a mostrare ipercapnia, indica se il paziente abbia in atto un processo acuto o cronico (aumento di HCO_3) o presenti un disturbo misto dell'equilibrio acido-base.

Ipercapnia acuta

In genere è ascrivibile ad un'insufficienza respiratoria acuta (IRA). Produce disturbi del SNC (vertigini, disorientamento temporo-spaziale, obnubilazione, coma e decesso) e una risposta cardiovascolare mista: vasocostrizione (per iperstimolazione simpatica) e vasodilatazione (per azione locale di CO_2). Il paziente può presentare sudorazione eccessiva, tachicardia e normotensione, ipotensione od ipertensione arteriosa.

Ipercapnia cronica

Nella quasi totalità dei casi è correlata ad un'insufficienza respiratoria cronica (IRC), pertanto i meccanismi di compensazione consentono di tollerare livelli crescenti di $PaCO_2$ fino a 100 mmHg (che sarebbero mortali in forma acuta). In genere si sviluppano cefalea, vertigini, sensazione di torpore, sonnolenza, *asterixis* e papilledema (per vasodilatazione cerebrale, che può indurre stato confusionale con tumore cerebrale).

Trattamento

Il trattamento dell'IRA e dell'IRC dipendono dalle patologie sottostanti il disturbo. L'insorgenza di un'insufficienza respiratoria acuta spesso comporta il ricorso all'intubazione e alla tracheostomia con applicazione di ventilazione meccanica invasiva in entrambe le circostanze. I quadri cronici d'insufficienza respiratoria, alla base dei quali vi è il meccanismo fisiopatologico dell'ipoventilazione alveolare, possono essere gestiti attraverso la ventilazione meccanica non invasiva (BPCO, patologie neuromuscolari o della gabbia toracica) o l'applicazione di una pressione continua positiva (CPAP), che non è una vera e propria ventilazione ma che risulta utile nei disturbi respiratori durante il sonno (OSAS, OHS, etc.).

Sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS)

Altresì nota come **sindrome di Pickwick**, l'OHS riconosce un'etiopatogenesi multifattoriale ed ancora oggi non completamente chiarita. Il rinvenimento di questa patologia è per lo più tardivo ed accidentale. Frequentemente accade che i pazienti si ricoverino per altri motivi quali insufficienza respiratoria acuta o scompenso cardiaco e solo in un secondo momento venga posto loro il sospetto di OHS. I fattori che incidono nel determinarsi di questa sindrome sono l'obesità, che da una parte aumenta la resistenza al flusso delle vie aeree superiori e dall'altro aumenta il lavoro meccanico del sistema respiratorio, favorendo in molti soggetti anche una sindrome restrittiva. L'obesità altera inoltre il rapporto V/Q favorendo l'ipossiemia. Altri fattori riscontrati sono la ridotta risposta ventilatoria allo stimolo ipossiemico-ipercapnico, la leptino-resistenza e la presenza delle apnee durante il sonno.

Per porre la diagnosi è necessario individuare la condizione d'ipoventilazione alveolare cronica, quindi il riscontro di un'ipercapnia in veglia all'emogasanalisi che non sia correlabile ad altre condizioni patologiche che conducono all'ipoventilazione (come ad es. la BPCO, patologie della gabbia toracica, patologie neuromuscolari, ipotiroidismo, etc.). In genere l'insufficienza respiratoria cronica ipercapnica è ben tollerata, però in alcuni casi può provocare un sovraccarico del ventricolo destro e favorire lo sviluppo d'insufficienza cardiaca. È frequente (nel 90% dei casi) l'associazione con apnea ostruttiva del sonno (l'obesità favorisce il collasso delle vie aeree superiori) e con ipoventilazione alveolare primaria (favorita dall'obesità e che può dare luogo ad apnee centrali del sonno). La sintomatologia è per lo più rappresentata dalla sonnolenza diurna. Il trattamento ideale è la perdita di peso, ma spesso fallisce, pertanto si ricorre alla ventilazione meccanica non invasiva con dispositivi che prevedano un volume medio garantito (AVAPS) o alla CPAP. La terapia farmacologica con sostanze che stimolino il drive non è al momento applicabile poiché il suo utilizzo è a breve termine per evitarne gli effetti collaterali.

Ipoventilazione alveolare primaria

Segni clinici

Si deve ad un'alterazione della sensibilità del centro respiratorio, con un calo dell'impulso respiratorio involontario. Nelle ore diurne la respirazione viene mantenuta normale in forma volontaria, mentre di notte insorge ipoventilazione con possibili apnee centrali (Maledizione di Ondina). È più frequente nella popolazione maschile di età media ed è favorita dall'obesità. Generalmente si diagnostica quando si produce una depressione respiratoria grave dopo la somministrazione di sedativi od anestetici.

Diagnosi

In genere il paziente presenta ipercapnia ed ipossiemia cronica, ma è in grado d'iperventilare volontariamente, pertanto può non evidenziare ipercapnia all'emogasanalisi nelle ore diurne; malgrado ciò, si osserverà sempre un'alcalosi metabolica di compensazione, con elevati livelli di bicarbonato.

Trattamento

In alcuni casi si ricorre all'impianto di pace-maker diaframmatici, ma nella maggioranza dei casi il paziente viene sottoposto a ventilazione meccanica.

8.2. Iperventilazione alveolare

Per iperventilazione si intende la ventilazione eccessiva rispetto alle esigenze metaboliche, che conduce a una riduzione della $PaCO_2$.

Segni clinici

In termini d'emogasanalisi si rileva la presenza d'ipocapnia e, se il quadro d'iperventilazione è cronico, i valori di bicarbonato risulteranno ridotti in conseguenza della compensazione renale dell'alcalosi respiratoria. Le conseguenze cliniche più rilevanti dipendono dalla vasocostrizione cerebrale e dall'alcalosi respiratoria: debolezza e vertigini, offuscamento della vista, oppressione toracica, dispnea (sintomo più frequente), ansia, parestesie periorali e, all'estremità, stato confusionale e spasmi muscolari, tetania per ipocalcemia e sincope o arresto respiratorio.

Diagnosi

È fondamentale formulare una diagnosi eziologica, pertanto la causa d'iperventilazione può essere grave. I quadri che con maggiore frequenza producono iperventilazione aspecifica sono ansia e TEP ricorrente. Ai fini della differenziazione, è possibile calcolare la differenza alveolo-arteriosa di O_2 che, nel secondo caso, risulterà elevata. I pazienti con iperventilazione da malattia vascolare polmonare presentano dispnea da sforzo ed un aumento del gradiente alveolo-arterioso di O_2, mentre i pazienti con iperventilazione psicogena presentano dispnea fondamentalmente a riposo con gradiente alveolo-arterioso di O_2 normale e l'iperventilazione scompare, generalmente, sotto sforzo.

Trattamento

È di tipo eziologico. Nell'iperventilazione psicogena (nei casi più frequenti dovuta a crisi d'ansia) è utile far respirare il paziente in una borsa di plastica chiusa (inalazione di una miscela con concentrazione di CO_2 simile a quella dell'aria espirata), perché migliorando l'alcalosi respiratoria, i sintomi si risolvono e ne consegue il controllo della crisi d'ansia.

8.3. Sindrome delle apnee nel sonno

L'**apnea nel sonno** consiste nella presenza di episodi di cessazione del flusso aereo oro-nasale, di durata pari o superiore a 10 secondi, con desaturazione ossiemoglobinica maggiore del 4%. L'**ipopnea** consiste in una riduzione del flusso aereo maggiore del 30% per almeno 10 secondi, unitamente a desaturazione ossiemoglobinica ciclica pari o superiore al 4%.

Nei soggetti normali sono ammessi fino a 5 eventi ipo-apnoici per ogni ora di sonno. Si considera patologico un valore superiore a quello suddetto. L'indice ipo-apnoico rappresenta l'AHI e consente di stabilire la gravità del disturbo: da 5 a 15 **lieve**, da **15** a 30 **moderato**, dopo i 30 **severo**.

Le apnee possono essere di tre tipi:

- **Centrali**
  L'interruzione del flusso aereo si accompagna ad un'assenza dei movimenti toraco-addominali per cessazione dello stimolo respiratorio.
- **Ostruttive**
  Sono dovute ad atonia muscolare che esordisce nelle fasi di sonno NREM (spt. II e III) e che raggiunge il suo massimo effetto nella fase REM con rilassamento completo delle strutture faringee ed ipofaringee ed ostruzione completa delle vie aeree superiori. Nella fase REM l'unico muscolo che conserva una certa tonicità è il diaframma. Questo tipo di apnea è il **più frequente**.
- **Miste**
  Consistono in episodi centrali seguiti da un altro episodio ostruttivo. In genere si manifestano nelle fasi di sonno REM (e all'inizio delle fasi non REM).

Sindrome da apnea ostruttiva nel sonno (OSAS)

(SSM16, PN, 10)

Meccanismo di origine e fattori di rischio

Le apnee ostruttive originano da cicliche occlusioni inspiratorie ripetitive delle vie aeree superiori (VAS), durante il sonno. La comparsa di apnee è correlata ad atonia muscolare, che si produce nelle fasi di sonno profondo (fase III, REM) con un incremento della resistenza al passaggio di aria e collasso delle pareti della faringe. Possono contribuire fattori anatomici: ostruzione nasale, macroglossia, ipertrofia dell'amigdala, micrognazia/retrognazia, patologie neuromuscolari orofaringee, obesità, ipotiroidismo, acromegalia. Le apnee, le ipopnee o l'aumento della resistenza nelle VAS favoriscono gli **arousal**, ovvero dei microrisvegli (da non confondere con il normale risveglio dal sonno, in questo caso infatti il paziente non è cosciente e non interrompe il sonno). L'arousal superficializza il sonno del paziente per aumentare il tono della muscolatura delle VAS al fine di preservarlo dall'insorgenza degli eventi respiratori notturni, d'altra parte, altera la macrostruttura del sonno, aumentando il tempo di FASE I e II (sonno non profondo e non ristoratore). Il paziente esegue vari respiri profondi, la PaO_2 e la $PaCO_2$ tornano ai livelli basali ed il paziente torna a dormire, ricominciando il ciclo. È frequente l'associazione dell'OSAS con l'ipoventilazione alveolare primaria, data l'associazione di ambedue le condizione con l'obesità, pertanto possono coesistere apnee centrali ed ostruttive.

Segni clinici

Mostra prevalenza nella popolazione maschile di mezza età e nelle donne in post-menopausa. Presenta sia sintomi notturni, come apnee, russamento, movimenti corporei bruschi e microrisvegli (o **arousal**), sia diurni, quando la manifestazione più frequente è una sonnolenza eccessiva. La valutazione della sonnolenza si effettua secondo la scala di Epworth, che consiste in un test che valuta la probabilità di addormentarsi in varie situazioni. La scala comprende valori da 0 a 3, dove 0 è l'assenza di probabilità di addormentarsi e 3 è associato ad un'intensa sonnolenza diurna. Si considera una sonnolenza eccessiva un punteggio compreso tra 10 e 15.
Inoltre, questi pazienti presentano di solito disturbi neuropsichiatrici (come depressione ed aggressività), cognitivi o di riduzione

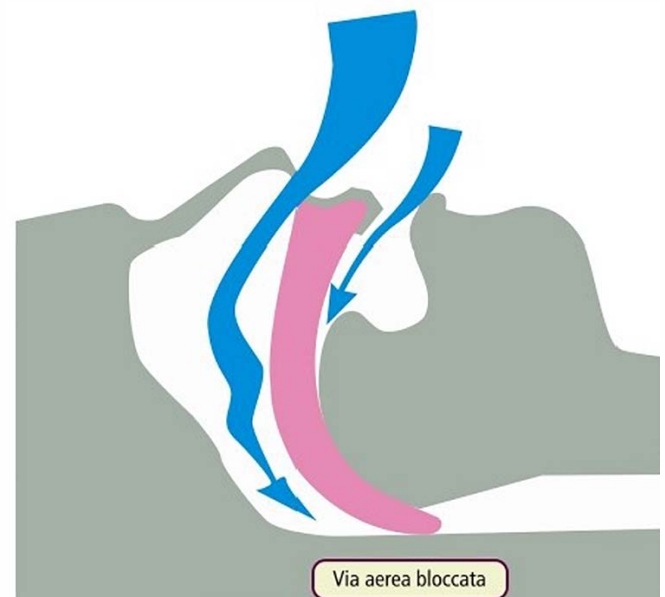



Figura 8.1: Patogenesi delle apnee ostruttive nel sonno.

della libido, mediati da frammentazione del sonno e mancanza di sonno profondo. Possono presentare cefalea mattutina, dovuta a vasodilatazione cerebrale per ipercapnia notturna.
Le possibili complicanze della sindrome delle apnee nel sonno comprendono: ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, policitemia secondaria ed aritmie cardiache durante il sonno (possibilmente con aumento del rischio di morte improvvisa notturna). Aumenta il rischio cardiovascolare, che favorisce lo sviluppo d'infarto ed insufficienza cardiaca.

Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi dell'OSAS è rappresentato dalla polisonnografia notturna completa (flusso aereo, movimenti toraco-addominali, saturazione di ossigeno, ECG, russamento, posizione del corpo, EEG, elettromiogramma, elettrooculogramma), ma una valida alternativa ambulatoriale è determinata dalla poligrafia o anche definita come monitoraggio cardiorespiratorio notturno, che differisce dal gold standard per la mancanza delle tracce elettro-encefaliche che consentono una stadiazione del sonno. In questi casi il **diario del sonno** può essere d'aiuto. La saturimetria non è uno strumento utilizzato per la diagnosi di OSAS.

Trattamento

- **Misure generali**
  Ridurre il sovrappeso ed evitare il consumo di alcol e sedativi (soprattutto prima di coricarsi).
- **Misure specifiche**
  Il trattamento d'elezione dell'OSAS consiste nell'applicazione di una pressione continua positiva durante le ore notturne attraverso dispositivi CPAP, che s'interfaccino al paziente attraverso maschere nasali, oro-nasali o perfino le olive nasali.
  Il trattamento con CPAP terapia migliora gli scambi gassosi, abolisce gli eventi respiratori notturni, migliora la struttura del sonno con immediato miglioramento sia della sintomatologia diurna (e.g., la sonnolenza diurna) sia dei disturbi cognitivi (e.g., umore, memoria, etc.), che si verificano nel tempo se il disturbo non viene riconosciuto precocemente.
  La **CPAP** viene applicata quando l'AHI è > di 5 e la sintomatologia è importante o il paziente presenta comorbidità (e.g., patologie cardiovascolari) o se l'AHI supera il valore di 15 anche in assenza di sintomi. In pazienti con un AHI tra 5 e 15 e in assenza delle suddette condizioni, si opta per il **calo ponderale** o per le **terapie alternative** (oral-appliance, interventi chirurgici del massiccio faciale o del palato molle delle vie aeree superiori: uvulo-palato faringoplastica) mediante un approccio multidisciplinare che coinvolge altre figure specialistiche come l'odontoiatra, il chirurgo maxillo-facciale, l'otorinolaringoiatra.
  (Vedere la figura 8.2)

Sindrome delle apnee centrali nel sonno

Rappresenta un 10% dei casi di sindrome delle apnee nel sonno e si produce per un'assenza transitoria dello stimolo centrale diretto ai muscoli respiratori. Compare in disturbi di diversa indole (metabolici, neurologici, farmacologici, ecc.) il cui denominatore comune è un'alterazione intervenuta nel controllo della respirazione: situazioni che provocano il respiro di Cheyne-Stokes, paralisi diaframmatica e presenza di alterazioni delle VAS. Questo spiegherebbe perché in certi casi la CPAP nasale è utile nel trattamento delle apnee centrali.

Segni clinici

Dipende dalla patologia sottostante. Quando origina da alterazioni metaboliche o neuromuscolari, predominano i sintomi propri d'ipoventilazione alveolare ed ipercapnia diurna. Al contrario, i pazienti con instabilità nel controllo dell'impulso respiratorio mantengono un buon livello di ventilazione durante la giornata (in assenza d'ipercapnia) e i sintomi sono fondamentalmente conseguenti alle apnee notturne e alle alterazioni del sonno (e pertanto i sintomi sono analoghi a quelli dell'OSAS).

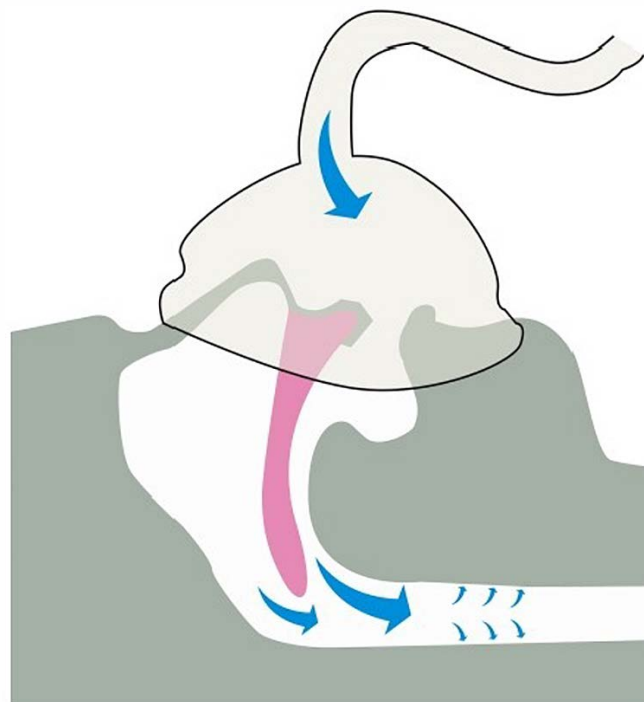



Figura 8.2: CPAP, pressione continua nelle vie aeree.

Diagnosi

Si basa sulla polisonnografia. **(SSM18, G, 114)**

Trattamento

- **Apnea centrale del sonno ipercapnica (da alterazioni metaboliche o neuromuscolari)**
  Possono trovare impiego gli stimolanti respiratori (medrossiprogesterone) ed ossigenoterapia notturna (con precauzione, poiché può prolungare le apnee e peggiorare l'ipercapnia). Se queste misure mediche falliscono, oppure se la causa è una patologia neuromuscolare, è indicata la VMNI con BiPAP.
- **Apnea centrale del sonno non ipercapnica (respiro di Cheyne-Stokes)**
  Nei pazienti con apnea centrale da instabilità nell'impulso, il trattamento comprende ossigeno notturno, oltre al possibile utilizzo di stimolanti respiratori come acetazolamide e CPAP, se l'ossigeno non è sufficiente.

Ricorda...

L'indice di apnea/ipopnea (AHI) traduce in termini numerici l'esito della PSG e rappresenta la somma degli eventi apnee + ipopnee per ora di sonno:

AHI <5 → OSAS assente
AHI tra 5 e 15 → OSAS lieve
AHI tra 15 e 30 → OSAS moderata
AHI >30 → OSAS severa

CAPITOLO 9 SINDROME DA DISTRESS RESPIRATORIO ACUTO (ARDS)

Concetto

La sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) è una sindrome caratterizzata dalla presenza d'**insufficienza respiratoria acuta grave che insorge rapidamente (in meno di 7 giorni)** (SSM14, M, 11), con riduzione della distensibilità polmonare e **infiltrati polmonari diffusi alla radiografia del torace**.

Eziologia

Le cause più frequenti di ARDS sono:

- SIRS
  Sepsi, politrauma, politrasfusione, grandi ustioni, pancreatite acuta, ecc.
- Infiammazione polmonare
  Polmonite grave, embolia adiposa, aspirazione di contenuto gastrico, annegamento, ecc.
- Farmaci che aumentano la pervietà (oppiacei) od inducono infiammazione polmonare (nitrofurantoina).

Fisiopatologia

L'evoluzione dell'ARDS prevede tre fasi che si susseguono: essudativa, proliferativa e fibrotica. L'ARDS origina da una risposta infiammatoria anomala, scatenata da diversi stimoli esogeni, che giungono al polmone per via inalatoria o sistemica. Ne consegue una lesione della membrana alveolocapillare, in cui si produce un aumento della pervietà che provoca lo stravaso di plasma ricco di proteine nell'interstizio e negli alveoli (lesione che interessa gli pneumociti di tipo II ed altera la sintesi del surfattante). Tutto questo processo provoca un **edema interstiziale** ed un **collasso alveolare**, con le seguenti conseguenze:

- Alterazione del rapporto ventilazione/perfusione e shunt.
- Riduzione della distensibilità polmonare (è l'alterazione più precoce e costante nella fase acuta), con il conseguente aumento del lavoro per i muscoli respiratori e la comparsa di fatica muscolare con riduzione dei volumi ventilabili.
- L'ipossia alveolare determina una vasocostrizione arteriosa polmonare reattiva che produce un incremento delle resistenze vascolari e, pertanto, ipertensione polmonare.

In ultima analisi, sia nel caso ci si trovi di fronte ad un grave danno dell'epitelio alveolare sia in presenza di un alterato meccanismo di riparazione cellulare, s'instaurano processi riparativi anomali con deposizione di collagene e matrice extracellulare per sovrastimolazione del fibrinogeno, che porta alla fibrosi (visibile all'esame istologico a partire dal 5°-7° giorno). L'alterazione funzionale più frequente nei pazienti che sopravvivono all'ARDS è il calo della DLCO.

Diagnosi

La diagnosi di ARDS è di tipo clinico ma, in caso di dubbio, si deve utilizzare un catetere di Swan-Ganz per misurare la pressione capillare polmonare d'incuneamento, che sarà normale o ridotta.

La diagnosi definitiva (secondo l'attuale definizione di Berlino) richiede la presenza di insufficienza respiratoria grave ad esordio acuto (<7 giorni) con calo della distensibilità polmonare, unitamente ad una causa scatenante ed alla presenza d'infiltrati polmonari bilaterali, previa esclusione della presenza di edema polmonare cardiogeno.

La classificazione per gravità definisce: un ARDS **lieve** se il rapporto PaO_2/FiO_2 è tra 200-300 con una PEEP di 5 cmH_2O, **moderata** se il rapporto PaO_2/FiO_2 è tra 100-200 con una PEEP di 5 cmH_2O, **grave** se il rapporto PaO_2/FiO_2 è inferiore a 100 con una PEEP di 5 cmH_2O.

Segni clinici

Il quadro clinico si caratterizza innanzitutto per la comparsa di tachipnea, unitamente a tachicardia, sudorazione abbondante, cianosi, dispnea ed insufficienza respiratoria grave. Inizialmente, l'ipossiemia migliora con l'ossigenoterapia ma, in base alla progressione della malattia, s'instaura in genere un'ipossiemia refrattaria al trattamento con ossigeno supplementare (per l'effetto shunt).

Studi complementari

- **Radiografia del torace**
  Può apprezzarsi la presenza all'inizio d'infiltrati interstiziali bilaterali a prevalenza basale e, successivamente, infiltrati alveolari bilaterali e diffusi (nell'ambito della diagnosi differenziale del polmone bianco bilaterale con edema acuto del polmone).

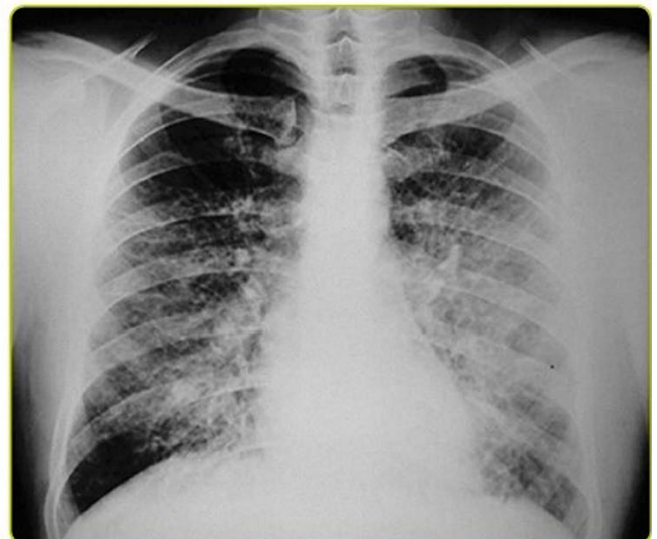



Figura 9.1: Caratteristiche radiologiche dell'ARDS.

- **Emogasanalisi arteriosa**
  Nell'emogasanalisi si osserva inizialmente solo la presenza di ipocapnia ed un aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno ma, nelle fasi più avanzate, si riscontra un'ipossiemia grave.
- **Esame emodinamico**
  È caratteristica la presenza di un aumento della pressione nell'arteria polmonare, ma con pressione capillare d'incuneamento normale (aspetto che lo differenzia dall'edema polmonare cardiogeno).

Prognosi

Se non si corregge in tempo, può comparire fibrosi a partire dalla seconda o terza settimana dall'instaurazione.

Trattamento

Quello relativo alla malattia di base unitamente a supporto respiratorio: ossigenoterapia e, ove necessaria, ventilazione meccanica. La ventilazione meccanica, non invasiva ed invasiva, (nei casi più gravi che necessita d'intubazione orotracheale o tracheostomia d'urgenza) si fonda sull'utilizzo di basse pressioni di plateau (<30 cm$H_2$0), bassi volumi correnti (6 ml/kg), con i più bassi livelli di PEEP (6-15 cm$H_2$0) necessari ad impedire da un lato il collabimento degli alveoli e dall'altro il barotrauma ed il volutrauma delle regioni risparmiate. Se la ventilazione meccanica non invasiva/invasiva fallisce, l'unico rimedio rimasto per salvare la vita del paziente è la circolazione extracorporea (ECMO) o la ventilazione meccanica in decubito prono.

Ricorda...

È importante pensare a una possibile ARDS in caso di paziente grave (sepsi, UTI, etc.) che non risponde all'ossigenoterapia!

CAPITOLO 10 PATOLOGIE INTERSTIZIALI 1: POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE

Classificazione delle patologie interstiziali

Polmoniti interstiziali idiopatiche

Sono le più frequenti.
- Fibrosi polmonare idiopatica (IPF).
- Altre polmoniti interstiziali idiopatiche (NSIP, RB-ILD, COP, LIP).

Polmonite da causa nota (si studia nel capitolo 11, Patologie interstiziali 2: polmoniti da causa nota)
- Da inalazione di polveri inorganiche: pneumoconiosi.
- Da inalazione di polveri organiche.
- Associate a malattie autoimmuni sistemiche.
- Da farmaci.

Polmonite associata ad altri processi non ben definiti (si studia nel capitolo 12, Patologie interstiziali 3: polmoniti associate a processi non ben definiti)
- Sarcoidosi.
- Linfangioleiomiomatosi ed istiocitosi X.
- Eosinofilie polmonari.
- Proteinosi alveolare.

Aspetti comuni delle patologie interstiziali

Le patologie polmonari interstiziali sono un gruppo eterogeneo di processi a carico di strutture alveolo-interstiziali associate a manifestazioni cliniche, radiologiche e fisiopatologiche comuni.

L'obiettività clinica riscontra generalmente la presenza di **dispnea**, **tosse secca** e **crepitii teleinspiratori**.

Dal punto di vista fisiopatologico, il danno polmonare produce inizialmente un'**alterazione della diffusione** (che si manifesta come **ipossiemia da sforzo**) e, in stadi più avanzati, un'**alterazione del pattern ventilazione/perfusione** (↑ V/Q) (che si manifesta come **ipossiemia a riposo**). L'emogasanalisi a riposo è pertanto utile nel periodo di osservazione poiché, in stadi avanzati, comparirà ipossiemia.

La **spirometria** e la misurazione della **capacità di diffusione (DLCO)** sono generalmente necessarie nell'ambito della valutazione iniziale e sono inoltre utili nel periodo di monitoraggio come esami funzionali periodici. Il pattern spirometrico tipico è quello **restrittivo**, con le dovute eccezioni (vedere la Tabella 10.1). Indipendentemente dal pattern spirometrico, tutte le patologie interstiziali presentano ↓ **DLCO,** con la significativa eccezione delle emorragie alveolari, ove l'aumento della DLCO è giustificato dalla presenza di sangue a livello alveolare.

PATTERN OSTRUTTIVO	Linfangioleiomiomatosi Istiocitosi X
PATTERN MISTO (OSTRUTTIVO O RESTRITTIVO)	Sarcoidosi Silicosi Polmonite eosinofila cronica Polmonite da ipersensibilità cronica

Tabella 10.1: Patologie interstiziali con pattern spirometrico ostruttivo e misto.

Dal punto di vista radiologico si manifestano con **pattern interstiziale**, che comprende la presenza di linee a reticolo, noduli e cisti, con svariati pattern in base alla presenza o meno di questi elementi (vedere le Tabelle 10.2 e 10.3 alla pagina successiva). Il pattern interstiziale si presenta in genere con una **prevalenza alle basi polmonari**, salvo alcune eccezioni. (Vedere la Tabella 10.4 alla pagina successiva)

<table>
<tr><td>PATTERN RETICOLARE</td><td colspan="2" rowspan="2">I più frequenti</td></tr>
<tr><td>PATTERN RETICOLO-NODULARE</td></tr>
<tr><td>PATTERN NODULARE</td><td colspan="2">Silicosi, antracosi, ecc.</td></tr>
<tr><td>PATTERN NODULO-CISTICO</td><td>Tipico dell'istiocitosi X</td><td rowspan="2">Versamento pleurico e pneumotorace</td></tr>
<tr><td>PATTERN CISTICO</td><td>Tipico della linfoangioleiomiomatosi</td></tr>
</table>

Tabella 10.2: Pattern radiologici comuni delle patologie interstiziali.

La radiografia del torace è l'esame d'imaging iniziale, ma sia la **diagnosi** sia i **successivi controlli** si basano sulla **TC toracica ad alta risoluzione**.

Per formulare la diagnosi di ogni patologia interstiziale concreta, a volte è necessario eseguire un **lavaggio broncoalveolare** e/o una **biopsia polmonare.**

(Vedere la Tabella 10.5)

ADENOPATIE PERILARI	Sarcoidosi Silicosi Berilliosi
INFILTRATI PERILARI (AD ALI DI FARFALLA)	Proteinosi alveolare
INFILTRATI PERIFERICI (NEGATIVO DEL PATTERN AD ALI DI FARFALLA)	Polmonite eosinofila cronica
INFILTRATI A CHIAZZE MIGRANTI	Polmonite organizzata criptogenetica (COP) Churg-Strauss Polmoniti eosinofile: - Polmonite eosinofila acuta - Sindrome di Löffler - ABPA

Tabella 10.3: Pattern radiologici particolari delle patologie interstiziali.

REGOLA MNEMOTECNICA
"FISSATI" **F**ibrosi cistica, **I**stiocitosi X, **S**ilicosi, **S**arcoidosi, spondilite **A**nchilosante, **T**ubercolosi, polmonite da **I**persensibilità cronica

Tabella 10.4: Patologie interstiziali con prevalenza radiologica nei campi superiori.

PREVALENZA LINFOCITARIA	**Pattern tipico delle patologie interstiziali** - ↑ CD4/CD8: sarcoidosi - ↓ CD4/CD8: polmonite da ipersensibilità polmonite organizzata criptogenetica (COP)
PREVALENZA PMN	Fibrosi polmonare idiopatica Polmonite da ipersensibilità acuta
PREVALENZA EOSINOFILA	Eosinofilie polmonari Polmonite da farmaci (eccetto amiodarone)
PREVALENZA MACROFAGICA	Proteinosi alveolare (PAS+) Polmonite da amiodarone
C. LANGERHANS >5%	Istiocitosi X

Tabella 10.5: Lavaggio broncoalveolare nelle patologie interstiziali.

10.1. Fibrosi polmonare idiopatica

Nota anche come polmonite interstiziale ordinaria o alveolite fibrosante criptogenetica, la fibrosi polmonare idiopatica, IPF, rappresenta circa il 40-50% delle polmoniti interstiziali idiopatiche e si caratterizza non solo per l'alta frequenza ma anche per la prognosi infausta con una sopravvivenza media di circa 2-4 anni.

Patogenesi

Consiste in una risposta infiammatoria del tessuto alveolo-interstiziale (**alveolite**), di eziologia sconosciuta, che può esitare in **fibrosi**. Anche se non se ne conosce la causa, è noto che si verifica un legame d'immunocomplessi ai macrofagi alveolari. I macrofagi così attivati generano citochine (LT B4 e IL-8), che attraggono polimorfonucleati (PMN) ed eosinofili. Questi producono sostanze in grado di provocare lesioni locali (aumentando la pervietà degli pneumociti di tipo I) e di stimolare l'azione dei fibroblasti dell'interstizio e delle pareti alveolari. In ultima analisi, la fibrosi coinvolge i vasi, oblitera gli alveoli e ritrae le vie aeree terminali, con formazione di aree cistiche rivestite di epitelio bronchiale. (SSM15, G, 30)

Segni clinici

In genere si tratta di pazienti con età superiore ai 60/65 anni con anamnesi positiva per fumo di sigaretta o marcata esposizione lavorativa/ambientale a polveri o sostanze dannose. Oltre a **dispnea** da sforzo e **tosse secca**, compaiono sintomi generali (astenia, anoressia, perdita di peso, artralgie).

L'indagine può evidenziare la presenza di **crepitii** secchi ("a velcro") bibasali al termine della fase inspiratoria (teleinspiratori), tachipnea, cianosi, acropachie (dato frequente ma tardivo) e, in casi avanzati, cuore polmonare ed insufficienza cardiaca destra.

Diagnosi di esclusione

Radiografia del torace

La radiografia del torace potrebbe rivelarsi quasi completamente silente nelle fasi iniziali della malattia, rivelando solo un aumento della trama interstiziale. È importante notare come l'aumento della trama interstiziale sia un reperto compatibile anche con il fumo di sigaretta o età avanzata e pertanto deve essere messo in relazione con la clinica del paziente ed appare del tutto non specifico della fibrosi polmonare idiopatica. Inizialmente in fase di alveolite acuta si osserva un pattern a **vetro smerigliato**, indicativo di un aumento diffuso del tessuto interstiziale. Successivamente si formano **infiltrati nodulari e reticolo-nodulari** e, infine, nella fase fibrotica, compare un pattern **reticolare diffuso, con struttura a nido d'ape**, che costituisce lo stadio finale ed è caratterizzato dalla presenza di spazi cistici delle pareti grosse. Tali alterazioni radiologiche sono prevalenti nei **lobuli inferiori** e sono a prevalenza periferica, subpleurica. Tali caratteristiche radiografiche, non sono esclusive della malattia, ma possono comparire in altre patologie polmonari interstiziali; nella FPI esordiscono generalmente in forma sequenziale, non simultanea.

TC torace ad alta risoluzione (HRCT)

L'esecuzione di una TC torace ad alta risoluzione (le cui sezioni siano di spessore variabile tra 0.3 mm e 1.2 mm) è l'esame centrale nel sospetto della fibrosi polmonare idiopatica (IPF). La quasi maggioranza delle IPF, infatti, manifesta i segni di una usual interstitial pneumonia (UIP) caratterizzati da:

- Reticolazione periferica.
- Bronchiectasie da trazione, definite anche a corona di rosario.

- Honeycombing: polmone a favo d'ape, tipico della fase terminale della malattia e via via meno presente alla diagnosi per un aumento delle diagnosi precoci.

Il quadro UIP si caratterizza per un iniziale interessamento periferico / subpleurico ed anche per una localizzazione elettiva nei lobi inferiori del polmone (vedere la Tabella 10.6).

Il vetro smerigliato (chiamato anche "ground glass") non è l'elemento caratteristico della malattia né del quadro UIP radiologico ma si può manifestare, in misura importante e drammatica alla HRCT, nel caso di una riacutizzazione di IPF: un evento caratterizzato da aumento della dispnea in periodo di tempo inferiore ad 1 mese e dalla nuova ed improvvisa comparsa di ground glass alla TC. Il quadro della riacutizzazione di IPF è associato ad una mortalità di circa il 50% nel corso del relativo ricovero ospedaliero per dispnea.

Esami funzionali respiratori

Il pattern funzionale si caratterizza per la presenza di un disturbo restrittivo. Inoltre, è molto frequente la riduzione della capacità di diffusione di CO (DLCO), ipossiemia ed aumento del gradiente alveolo-arterioso di ossigeno sotto sforzo.

Lavaggio broncoalveolare (BAL)

Il BAL si rivela del tutto non-specifico nel caso della IPF e, secondo le più recenti linee guida, dovrebbe essere eseguito per escludere la presenza di altre cause o malattie. In letteratura è riferito l'aumento dei PMN e degli eosinofili, tuttavia si ribadisce come non siano specifici di questo disordine.

Biopsia polmonare

La diagnosi definitiva di FPI è **istopatologica**, anche se non sempre è necessario eseguire una biopsia polmonare. Nel caso di obiettività clinica compatibile, indagini funzionali compatibili e TC toracica ad alta risoluzione (HRTC) con alta probabilità di FPI, è possibile formulare la diagnosi. Qualora tali criteri non siano soddisfatti, sarà necessaria l'esecuzione di una biopsia polmonare.

Figura 10.1: Fibrosi polmonare idiopatica in fase avanzata. Pattern a nido d'ape, costituito da bronchiectasie a corona di rosario a prevalenza periferica (subpleurica) nei campi inferiori.

CRITERI HRTC DEL PATTERN UIP
Interessamento subpleurico e basale Pattern reticolare Nido d'ape Assenza di: interessamento peribroncovascolare, vetro smerigliato, micronoduli, cisti, mosaico o consolidamento

Tabella 10.6: Criteri HRTC del pattern UIP.

Trattamento

Si tratta di una malattia con prognosi infausta: il 50% dei pazienti muore nell'arco di 5 anni. Non esistono trattamenti in grado di modificare questo dato. Non c'è ad oggi evidenza dell'efficacia della duplice terapia (prednisone-azatioprina) per il trattamento dei pazienti con IPF; inoltre, è stata documentata un'aumentata morbidità e mortalità associate alla triplice terapia (prednisone-azatioprina-N-acetilcisteina). La terapia triplice è, pertanto, bandita nei pazienti con IPF.

Ad oggi, non esistono cure per la IPF. I farmaci attualmente disponibili hanno dimostrato sicurezza clinica ed efficacia nel rallentare la progressione di malattia di circa il 50%. L'effetto sulla riduzione della mortalità è stato valutato con studi successivi ed analisi statistiche ma mai analizzato come endpoint primario negli studi di Fase III. Allo stato attuale, esistono solo due farmaci in grado di rallentare la malattia:

- Il **pirfenidone**
  Uno studio giapponese ha rivelato che agisce come antiproliferativo, in grado di bloccare la crescita di tessuto connettivo. Gli studi europei ed americani hanno confermato un rallentamento nella progressione della malattia ed hanno portato all'approvazione del pirfenidone da parte dell'EMEA (Agenzia Europea del Farmaco) come primo farmaco indicato nella terapia della fibrosi polmonare lieve/moderata in Europa. Da luglio 2013, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la prescrivibilità e la distribuzione del pirfenidone, alla dose di 2403 mg/die, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per i pazienti con diagnosi di IPF lieve-moderata, definendo tale condizione sulla base dei criteri funzionali di arruolamento dei due più numerosi studi registrativi. I parametri di funzionalità respiratoria che definiscono l'IPF come lieve-moderata sono: capacità vitale forzata (FVC) ≥50% del predetto e diffusione polmonare del CO (DLCO) ≥35% del predetto. Attualmente vige l'obbligo di rivalutare l'efficacia del farmaco dopo i primi sei mesi di trattamento. La terapia viene sospesa se a sei mesi si osserva un declino della FVC ≥10%. Il farmaco non può essere somministrato a pazienti in terapia con fluvoxamina e in pazienti con grave deficit funzionale epatico o renale.
- Il **nintedanib** (in precedenti studi denominato BIBF1120).
  È un inibitore del recettore delle tirosin-kinasi, del recettore del fattore di crescita endoteliale (VEGFR), del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) e del recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR). In uno studio di fase II di sicurezza e farmacocinetica randomizzato e controllato con placebo, il farmaco dimostrava, alla dose di 150 mg due volte al giorno, una significativa riduzione del declino della funzionalità respiratoria (valutata con FVC e DLCO) e una riduzione degli episodi di progressione di malattia. Lo studio di fase III, INPULSIS, ha confermato l'efficacia nel ridurre il declino funzionale della malattia. Nintedanib è un farmaco sperimentato nei pazienti con IPF definite in fase lieve-moderata, già approvato per l'uso clinico da EMA e FDA ma non ancora da AIFA in Italia.

In presenza di progressione della malattia malgrado il trattamento, si deve valutare l'ipotesi di un **trapianto polmonare**.

Alcuni pazienti rimangono stabili per lunghi periodi di tempo senza trattamento. Si tratta di soggetti che presentano una scarsa sintomatologia ed alterazioni funzionali respiratorie a carattere lieve. In tali casi e finché non si disponga di farmaci antifibrotici efficaci, si può decidere di non avviare il trattamento fino all'osservazione di variazioni cliniche e funzionali indicative di progressione della malattia.

10.2. Altre polmoniti interstiziali

POLMONITE INTERSTIZIALE DESQUAMATIVA (DIP)	- In fumatori - BAL con macrofagi iperpigmentati - Biopsia dx - Trattamento: non fumare + corticosteroidi - Soprav. 70% in 5 anni
POLMONITE INTERSTIZIALE ACUTA (AIP) (= SINDROME DI HAMMAN-RICH)	- Segni clinici e Rx di ARDS - Prognosi infausta, mortalità 50% a 2 mesi - Possibile guarigione completa - Evoluzione a polmonite interstiziale cronica
POLMONITE INTERSTIZIALE LINFOCITARIA (LIP)	- Si associa ad altre malattie autoimmuni - Obiettività clinica insidiosa dispnea + mialgia + quadro costituzionale - BAL e biopsia di infiltrato linfocitario - Trattamento con corticosteroidi, buona risposta
POLMONITE ORGANIZZATA CRIPTOGENETICA (COP) (IN PASSATO DETTA BRONCHIOLITE OBLITERANTE CON POLMONITE IN ORGANIZZAZIONE [BOOP])	- Obiettività clinica subacuta - Rx: infiltrati a chiazze migranti - Spirometria restrittiva - AP: fibrosi intralveolare - Trattamento con corticosteroidi, buona risposta, frequenti recidive

Tabella 10.7: Diagnosi differenziale dalle altre polmoniti interstiziali idiopatiche.

CAPITOLO 11 PATOLOGIE INTERSTIZIALI 2: POLMONITI DA CAUSA NOTA

11.1. Polmoniti interstiziali da inalazione di polveri inorganiche: pneumoconiosi

Comprende un insieme di patologie polmonari provocate dall'inalazione e dalla penetrazione di polveri inorganiche, che causano un danno istologico.

Silicosi

Definizione

Pneumoconiosi prodotta dall'esposizione al SiO_2 (biossido di silicio o quarzo cristallino). Sono a rischio gli operai delle miniere di carbone, delle fonderie, delle cave di granito ed i lavoratori di ceramica. **(SSM14, G, 21)**

Forme cliniche

- **Silicosi semplice, cronica o classica**
  Le lesioni compaiono a distanza di 15-20 anni dall'esposizione. Il paziente presenta una fibrosi polmonare che, seppure disseminata, si focalizza in noduli silicotici minori di 1 cm, localizzati soprattutto nei lobuli superiori, ed in **adenopatie** ilari, talvolta con **calcificazioni a guscio d'uovo**.
  Il paziente può essere asintomatico, ma in generale i sintomi tipici sono tosse stizzosa e dispnea oppure possono essere quelli della bronchite cronica (tosse, espettorazione cronica e dispnea da sforzo) poiché l'abitudine tabagica è frequente in questa popolazione di lavoratori.

Figura 11.1: Pattern radiologico di silicosi classica.

- **Silicosi accelerata**
  Esposizione più breve ed intensa della silicosi semplice, ma obiettività clinica ed immagini radiologiche molto simili a quelle della forma precedente. È frequentemente associata a sclerodermia.
- **Silicosi complicata o fibrosi massiva progressiva**
  Si manifesta anche una volta terminata l'esposizione a biossido di silicio, si osserva una confluenza di noduli e la formazione di conglomerati di diametro superiore a 1 cm nei lobuli superiori.
  Dal punto di vista clinico, si riscontra la presenza di alterazioni funzionali ostruttive e restrittive e, negli stadi avanzati, insufficienza respiratoria. Possono presentarsi infezioni batteriche ricorrenti.
- **Silicosi acuta**
  Si caratterizza per un pattern miliare. Si associa ad esposizioni a polveri di biossido di silicio molto intense (p.e. granelli di sabbia) in brevi intervalli di tempo (settimane o mesi). Può avere esiti fatali in meno di due anni. Dal punto di vista radiografico presenta un pattern alveolare diffuso fondamentalmente nei lobuli inferiori con o senza broncogramma aereo.

Complicanze

L'esposizione a biossido di silicio amplifica gli effetti nocivi del tabagismo, aumentando in questa popolazione, il rischio di BPCO, in particolare enfisema polmonare e di tumore polmonare. Analogamente, la silicosi predispone a tubercolosi e infezione da micobatteri atipici. Il deterioramento accelerato in un paziente con silicosi dovrebbe sollevare sospetti. In ultima analisi, tra i pazienti affetti da silicosi, risulta aumentata anche la prevalenza di pneumotorace.

Diagnosi

Si basa sulla presenza di anamnesi positiva all'esposizione e di radiografie compatibili. Gli esami funzionali consentono di valutare il grado d'incapacità. La funzione polmonare è variabile: può dare sindrome restrittiva in concomitanza alla evoluzione fibrotica della malattia, ma può essere accompagnata da ostruzione che, nelle fasi iniziali, può essere l'unica anomalia. In genere non è necessario eseguire una biopsia polmonare ai fini della formulazione della diagnosi.

Trattamento

Non esiste. Si deve insistere sulla prevenzione (ridurre i livelli di polvere e di SiO_2 nell'ambiente di lavoro) e sulla diagnosi precoce (controlli periodici).

Data l'associazione tra silicosi e tubercolosi, è indicato avviare il trattamento specifico prima del sospetto clinico di tubercolosi e chemioprofilassi secondaria in caso di Mantoux positivo.

Antracosi

Definizione

È la pneumoconiosi dei lavoratori nelle miniere di carbone.

Forme cliniche

- **Antracosi semplice**
  Inizialmente si osserva un pattern reticolare, al quale si aggiunge la presenza di noduli centrolobulari di 1-5 mm di diametro, che interessano spesso i campi polmonari superiori. Nonostante i reperti radiografici marcati, non causa sintomi o funzione polmonare anomala. Se associata al tabagismo può presentarsi come bronchite cronica.
- **Antracosi complicata** (fibrosi massiva progressiva)
  Noduli maggiori di 1 cm confluenti, soprattutto nei campi superiori. È causata dall'esposizione massiva alle polveri di carbone. È associata ad un'alterata funzionalità polmonare principalmente restrittiva.

Nell'antracosi, analogamente a qualsiasi altra patologia polmonare interstiziale, possono comparire noduli polmonari reumatoidi, dando origine alla cosiddetta **sindrome di Caplan**.

Berilliosi

L'esposizione a berillio (ceramica, elettronica ad alta tecnologia e tubi fluorescenti di vecchia generazione) può causare una polmonite interstiziale cronica che si manifesta radiologicamente con un pattern reticolo-nodulare, talora con adenopatie, simile a quello della sarcoidosi. Sul piano dell'anatomia patologica si riscontra la presenza di granulomi identici a quelli della sarcoidosi, ma centrati in un cristallo di berillio.

Asbestosi

Definizione

L'esposizione professionale ad asbesto od amianto si verificava fino agli anni '80 principalmente nei lavoratori impiegati nelle opere di costruzione (isolanti termici ed elettrici, condutture, caldaie, ondolux) ma anche nella lavorazione delle tute ignifughe, **freni**, canne fumarie, corde e forni per la panificazione. A causa dell'associazione con il tumore del polmone, la lavorazione dell'amianto è stata resa illegale in Italia dal 1992, ma la bonifica degli edifici non è ancora stata completata.

Segni clinici

Le manifestazioni radiologiche più frequenti di esposizione ad asbesto sono le lesioni pleuriche benigne. Fra queste, la più comune è la presenza di **placche pleuriche** alla radiografia del torace, soprattutto nei campi inferiori e nel diaframma, non visibili prima di 15 anni dalla esposizione all'asbesto. Esse sono il risultato della risposta infiammatoria a fibre di amianto inalato che attraversano il polmone e si depositano nella pleura.

La presenza di placche pleuriche è tipica di asbestosi, ma non è esclusiva di questa forma di pneumoconiosi. Alcuni episodi possono esitare in un danno di lieve entità, mentre altri possono progredire generando **ispessimento pleurico diffuso.** A differenza delle placche, esso comunemente provoca ventilazione limitata e, quindi, dispnea.

A livello funzionale, si caratterizza per un'alterazione di tipo restrittivo con alterazione degli scambi gassosi ed ipossiemia. La riduzione della DLCO è un dato di malattia grave. Radiologicamente, nell'ispessimento pleurico diffuso l'angolo costofrenico è cancellato; patologicamente, esso coinvolge la pleura viscerale, mentre le placche sono confinate alla parietale.

Le placche non sono pre-maligne ma sono un marker di esposizione all'amianto e, quindi, un fattore di rischio per altre patologie ad esso legate. Altre lesioni pleuriche causate da esposizione ad asbesto sono versamento pleurico, atelettasie tonde e fibrosi pleurica diffusa. La pleurite da amianto può presentarsi come una malattia acuta con dolore, febbre e dispnea, e può essere erroneamente confusa con una pleurite infettiva. La maggior parte di queste pleuriti, ma non tutte, è caratterizzata da versamento siero ematico.

L'esposizione ad asbesto può dare luogo altresì alla comparsa di **tumore del polmone.** Il tumore del polmone è il tumore associato più di frequente ad asbesto (più del mesotelioma). Compare a distanza di 15-20 anni dall'esposizione. Le varianti istologiche non differiscono da quelle riscontrate nella popolazione generale (l'epidermoide è quello più frequente) ed è dimostrato l'effetto sinergico tra asbesto e tabacco.

Il **mesotelioma diffuso maligno** è il cancro più tipicamente associato ad asbesto. Può essere di origine pleurica o peritoneale. Causa versamento pleurico che occupa più del 50% dell'emitorace interessato, complicando la diagnosi, perché maschera il tumore sottostante. Non esiste un trattamento efficace. La sopravvivenza media è di 7 mesi dalla diagnosi. Il trattamento con chirurgia + CT (nella malattia localizzata) o CT combinata (cisplatino + pemetrexed, nella malattia avanzata) aumenta la sopravvivenza media a 12-18 mesi. (SSM14, S, 23)

Figura 11.2: Immagine radiografica di placche pleuriche in un paziente con asbestosi.

(SSM14, S, 24; SSM14, S, 25)

11.2. Polmoniti interstiziali da inalazione di polveri organiche

Polmonite da ipersensibilità o alveolite allergica estrinseca

Definizione

È un'infiammazione delle vie respiratorie distali a patogenesi immunitaria, secondaria ad inalazione ripetuta di sostanze di origine organica, come antigeni derivati da batteri, funghi, animali o piante, o inalazione di prodotti chimici. Nella maggioranza dei casi, gli antigeni sono inalati nel corso di un'esposizione professionale: agricoltori, raccoglitori di canna da zucchero (bagassosi), avicoltori, lavoratori di prodotti di legno, ecc.

I due tipi più frequenti sono il **polmone dell'agricoltore** (per actinomiceti termofili del fieno e di altri vegetali) e il **polmone dell'avicoltore** (per proteine degli escrementi, piume e squame di alcuni tipi di pollame).

In questo quadro clinico pare che il tabagismo sortisca un effetto di protezione.

Segni clinici

In funzione del tempo di esposizione si possono distinguere varie forme:

- **Forma acuta-subacuta**
  Clinicamente decorre con tosse secca, dispnea, febbre e malessere generale dopo esposizione (4-8 ore in quella acuta e varie settimane in quella subacuta).

- **Forma cronica**
  Si tratta di una patologia polmonare interstiziale ad esordio graduale, associata ad esposizione prolungata a basse dosi di antigene. L'obiettività clinica è analoga a quella di una bronchite cronica, ma in un paziente non fumatore.

Diagnosi

Si basa fondamentalmente sull'**anamnesi**, indagando soprattutto sulla esposizione.

Si osservano **neutrofilia** e **linfocitopenia** in seguito ad esposizione acuta, ma non eosinofilia né aumento delle IgE. **(SSM20, G, 137)**

La **radiografia del torace, in fase acuta-subacuta**, risulta normale o mostra la presenza d'infiltrati alveolari scarsamente definiti, focali o diffusi, prevalenti nei lobi inferiori. Nella **fase cronica** si osserva un infiltrato reticolo-nodulare diffuso prevalente nei lobi superiori, che può produrre un polmone a nido d'ape.

Il **test di funzionalità polmonare** indica la presenza di un pattern restrittivo con riduzione della DLCO nella **forma acuta**. Anche nella **forma cronica** predomina un pattern restrittivo, ma di frequente si associa un difetto ostruttivo dovuto a bronchiolite associata.

Gli **esami sierologici** possono evidenziare la presenza di precipitine sieriche, anticorpi IgG specifici contro l'antigene responsabile.

Il **lavaggio broncoalveolare** dimostra nelle **fasi acuta e cronica** un incremento dei linfociti T, con prevalenza dei CD8 (riduzione del rapporto CD4/CD8) e macrofagi schiumosi.

Nella **fase acuta**, si può apprezzare neutrofilia accompagnata ad un aumento dei linfociti T CD4 e CD8.

La **biopsia polmonare** (transbronchiale o aperta) è indicata se il resto dei dati sono insufficienti ai fini diagnostici.

Anatomia patologica

Dal punto di vista anatomopatologico, si può osservare la presenza di macrofagi con citoplasma schiumoso, infiltrati interstiziali di linfociti e cellule plasmatiche nelle forme acute; granulomi isolati non necrotizzanti nelle fasi subacuta e cronica e fibrosi polmonare in quelle croniche.

(Vedere la Tabella 11.1)

Trattamento

Si deve evitare il contatto con l'antigene responsabile.

I corticosteroidi sembrano utili nelle forme acute e subacute, mentre nelle forme croniche non incidono verosimilmente sull'evoluzione.

Bisinosi

Provocata dall'inalazione di polveri di cotone, principalmente legata al processo di cardatura.

Si manifesta con un quadro clinico di dispnea e costrizione toracica insieme ad una riduzione del FEV_1 il primo giorno della settimana lavorativa (**oppressione toracica del lunedì**), anche se può assumere carattere di persistenza. Si tratta evitando il contatto con la polvere di cotone associato ad una terapia a base di broncodilatatori ed antistaminici.

(Vedere la Tabella 11.2)

(SSM14, M, 52)

	ACUTA	CRONICA
ESPOSIZIONE	Esposizione breve ad alte dosi di Ag	Esposizione prolungata a dosi minori di Ag
SEGNI CLINICI	Dispnea, tosse secca, febbre, ASG (alterazione stato generale)	Obiettività clinica di BPCO in un non fumatore
RADIOGRAFIA	Infiltrati alveolari nei lobuli inferiori	Fibrosi nei lobuli superiori
FUNZIONE POLMONARE	Pattern restrittivo con riduzione di DLCO	Pattern restrittivo ma anche associato a pattern ostruttivo
BAL	Neutrofili	Aumento di CD8
BIOPSIA	Infiammazione alveolare ed interstiziale Granulomi Fibrosi intensa	
TRATTAMENTO	Evitare l'esposizione all'agente, terapia con corticosteroidi	

Tabella 11.1: Caratteristiche principali della polmonite da ipersensibilità.

SILICOSI	- Quarzo, cave di pietra, fonderie, ceramica - Adenopatie calcificate a guscio d'uovo - Aumento di rischio di TBC
ANTRACOSI	- Pneumoconiosi da carbone - Sindrome di Caplan
BERILLIOSI	- Ceramiche, lampade fluorescenti - Reperti radiologici ed istologici simili a quelli associati a sarcoidosi
ASBESTOSI	- Amianto, freni, isolanti - Placche pleuriche - Tumore del polmone ↑↑ - Mesotelioma maligno ↑
POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ	- Agricoltori, avicoltori - Non si osservano eosinofilia né aumento di IgE - Caratteristica neutrofilia con linfopenia - Aumento di CD8 (↓ CD4/CD8)
BISINOSI	- Cotone - "Oppressione toracica del lunedì"

Tabella 11.2: Rischi caratteristici delle malattie da inalazione di polveri.

11.3. Polmoniti interstiziali associate a malattie autoimmuni sistemiche (CTD-ILD)

La presenza di sintomi sistemici in un paziente valutato per pattern interstiziale alla radiografia del torace deve orientare verso una diagnosi di patologia interstiziale associata a malattie del collagene.

- **Sclerodermia**
  Rappresenta la connettivopatia che con maggiore frequenza produce una patologia interstiziale. Prevale nei lobuli inferiori.
- **Lupus eritematoso sistemico**
  Il coinvolgimento polmonare più frequente è la pleurite con o senza versamento. A sua volta, la connettivopatia che più spesso produce versamento pleurico è il LES.

- **Artrite reumatoide**
  Le manifestazioni pleuropolmonari nell'AR sono più frequenti nella popolazione maschile. Il coinvolgimento polmonare più frequente riguarda la pleura, ma può esservi coinvolgimento polmonare interstiziale dovuto all'uso di farmaci nell'ambito del trattamento della patologia stessa. La presenza di noduli polmonari in pazienti affetti da artrite reumatoide e pneumoconiosi prende il nome di sindrome di Caplan.
- **Sindrome di Sjögren**
  Il coinvolgimento polmonare è più frequente nella Sjögren primaria. Si caratterizza per un'infiltrazione linfocitaria interstiziale, che può assumere il comportamento di un linfoma di basso grado.
- **Dermatomiosite**
  La patologia interstiziale compare fondamentalmente in pazienti con anticorpi anti-JO1 positivi.
- **Spondilite anchilosante**
  Il paziente è generalmente asintomatico e, nelle fasi avanzate, può comparire fibrosi bilaterale dei lobuli superiori, che assume un pattern cistico.

11.4. Polmoniti interstiziali da farmaci

I farmaci che più di frequente possono dare luogo a patologia polmonare interstiziale sono amiodarone, metotrexato, nitrofurantoina, busulfano e bleomicina.

Amiodarone

Può provocare una polmonite interstiziale generalmente con interessamento dei lobuli superiori; ciò dà luogo a tosse secca, febbricola e dispnea e la fibrosi polmonare. Entrambe possono presentarsi con tosse e dispnea progressiva, associate a modificazioni radiografiche e funzionali. L'effetto tossico più grave in caso di terapia prolungata è la fibrosi polmonare, il cui rischio aumenta in presenza di patologia polmonare già presente e dosi maggiori o uguali a 400 mg/die. Il rischio è molto basso con dosi inferiori a 400 mg/die. Nel BAL e nell'AP si osserva la presenza di macrofagi schiumosi e pneumociti con inclusioni lamellari. Migliora con la sospensione del farmaco e l'aggiunta di corticosteroidi. I sintomi spesso si risolvono nell'arco di alcune settimane, ma gli indici di funzionalità polmonare ed i reperti radiografici possono migliorare più lentamente.

(SSM15, PN, 1)

Bleomicina

L'antineoplastico con maggiore tossicità polmonare (20%), dose-dipendente ed età-dipendente. Si manifesta con un calo della DLCO. Si risolve o migliora con sospensione e corticosteroidi.

Metotrexato

L'obiettività clinica è identica a quella prodotta da amiodarone ma è caratteristica anche la presenza di granulomi ed eosinofilia. Non è dose-dipendente. Il processo è quasi sempre reversibile, con o senza corticosteroidi. Non si osserva un calo della DLCO fino alla comparsa della sintomatologia clinica.

Nitrofurantoina

Nei casi tipici può produrre polmonite eosinofila acuta, causata dalla tossicità acuta, che si manifesta con febbre, tosse e dispnea. La tossicità cronica da nitrofurantoina produce una polmonite interstiziale da fibrosi che si manifesta con tosse secca e dispnea.

CAPITOLO 12 PATOLOGIE INTERSTIZIALI 3: POLMONITI ASSOCIATE A PROCESSI NON BEN DEFINITI

12.1. Sarcoidosi

Epidemiologia

In genere interessa gli individui di età compresa tra i 20 e i 40 anni, con prevalenza nella popolazione femminile e di razza nera. Pare che il tabagismo svolga una funzione di protezione.

Anatomia patologica (SSM17, G, 83)

Il granuloma sarcoideo, anche se tipico, non è patognomonico. Si tratta di un granuloma non caseificante formato da un accumulo di macrofagi, cellule epitelioidi e cellule giganti multinucleate tipo Langhans circondate da linfociti T CD4+ e, in misura minore, linfociti B. L'insieme di linfociti T, monociti e granulomi è indicativo della malattia attiva.

Le cellule giganti possono contenere inclusioni aspecifiche come corpuscoli asteroidi, corpi concoidi o di Schaumann e corpi di Hamasaki-Weisenberg. Nel centro, talora, si osserva necrosi fibrinoide (non caseosa).

Segni clinici (SSM15, G, 39)

Manifestazioni toraciche

Compaiono in oltre il 90% dei casi e costituiscono la maggiore causa di morbi-mortalità. Si caratterizza per un **coinvolgimento interstiziale** che produce, come sintomi tipici, dispnea da sforzo e tosse secca (anche se il paziente può essere asintomatico).

Le manifestazioni toraciche si classificano generalmente in funzione del coinvolgimento dei linfonodi e/o dei polmoni secondo la forma di presentazione e la radiografia del torace in base ai seguenti criteri:

Il **coinvolgimento dei linfonodi** origina in ordine di frequenza: linfonodi ilari bilaterali (80-90% dei casi), paratracheali destri, finestra aortopolmonare e sottocarenali. In genere è asintomatico (salvo laddove comprimano strutture adiacenti). Inoltre è comune l'interessamento dei linfonodi sopraclavicolari, ascellari, epitrocleari ed inguinali.

Le adenopatie sono indolori e mobili. L'interessamento del parenchima polmonare viene tollerato piuttosto bene fino al raggiungimento di forme molto avanzate. Inoltre possono comparire granulomi nelle **vie aeree superiori**, che possono produrre rinorrea od ostruzione nasale unitamente a polipi nasali, sia nella trachea sia nei bronchi, provocando stenosi. Può altresì osservarsi lo sviluppo di granulomi laringei, che si associano a lupus pernio.

STADI/SCADDING STAGE	
I	Adenopatie ilari bilaterali senza interessamento parenchimale
II	Adenopatie ilari bilaterali con interessamento parenchimale reticolo-nodulare
III	Interessamento parenchimale senza adenopatie ilari
IV	Fibrosi polmonare

Tabella 12.1: Classificazione radiologica di sarcoidosi alla RX torace.

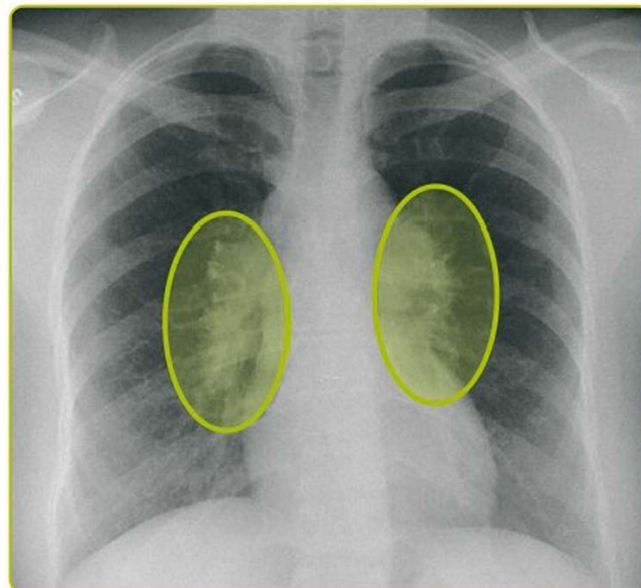



Figura 12.1: Adenopatie ilari bilaterali nella sarcoidosi.

Figura 12.2: Interessamento parenchimale nella sarcoidosi.

Manifestazioni extratoraciche di sarcoidosi

- **Cutanee** (35%)
  La più frequente è l'eritema nodoso, soprattutto nelle forme acute, ma la lesione più caratteristica è il lupus pernio.
- **Oculari** (25%)
  La più frequente è l'uveite anteriore e, inoltre, anche se meno di frequente, può osservarsi coroidite.
- **Fegato**
  Benché l'espressione clinica sia rara, il coinvolgimento istologico è frequente e compare nel 60-90% dei pazienti, il che rende la biopsia epatica molto utile ai fini della diagnosi. Il sintomo più comune della sarcoidosi epatica è uno stato piretico prolungato.
- **Midollo osseo** (20-40%)
  Lieve anemia, neutropenia e/o trombopenia.
- **Milza** (5-10%)
  Splenomegalia ed ipersplenismo.

- **Neurologiche** (5%)
  Paralisi dei nervi cranici (specialmente del VII, con conseguente paralisi facciale unilaterale che in genere è improvvisa e transitoria). Meningite linfocitaria.
- **Cardiovascolari**
  Cardiopatia (20-30% nelle necroscopie) con scarsa ripercussione clinica, ma sono frequenti le aritmie.
- **Renali**
  - Ipercalciuria (60%), ipercalcemia (10-20%) e nefropatia da deposito di calcio (nefrocalcinosi, litiasi renale, uropatia ostruttiva).
  - Glomerulopatie (membranosa, proliferativa, membranoproliferativa, focale).
  - Nefriti interstiziali acute e croniche.
- **Endocrinologiche**
  Le più frequenti sono le lesioni ipotalamo-ipofisarie (diabete insipido, ipopituitarismo).
- **Osteoarticolari**
  - Osteopatia (5%).
    Falangi delle mani e dei piedi (osteite cistoide di Jüngling), metacarpali, metatarsali, corpi vertebrali, calotta e pelvi.
  - Artrite acuta o cronica (artrite granulomatosa, ad evoluzione torpida fino alla distruzione articolare), generalmente entrambe delle grandi articolazioni e migranti.
  - Miopatia sarcoidea (utile biopsia muscolare).
- **Ghiandole esocrine**
  È tipico l'ingrandimento bilaterale delle parotidi, ma danno sintomatologia clinica solo nel 10% dei casi. Si può osservare interessamento delle ghiandole salivari, laddove compare xerostomia.
- **Apparato riproduttivo**
  Nella popolazione femminile, si può riscontrare interessamento dell'utero, ma in genere senza ripercussioni sul decorso della gravidanza (possono migliorare in gravidanza e recidivare dopo il parto). Nella popolazione maschile il segno più frequente è l'ingrossamento testicolare asintomatico e l'epididimite.

Forme cliniche speciali

Nella forma acuta della malattia si distinguono due sindromi: la **sindrome di Heerfordt-Waldenström o febbre uveoparotidea** (febbre, uveite, parotite e paralisi facciale) e **sindrome di Löfgren** che riunisce eritema nodoso, adenopatia ilare (generalmente bilaterale e simmetrica), febbre ed artralgie. **(vedere la figura 12.3)**

Diagnosi

Radiografia del torace e TC

Il 90% dei pazienti presenta anomalie alla radiografia del torace ad un certo punto dell'evoluzione della malattia. Il segno più caratteristico è la presenza di adenopatie ilari bilaterali e simmetriche che, talora, compaiono calcificate a "guscio d'uovo". In presenza di coinvolgimento polmonare compaiono infiltrati interstiziali bilaterali specialmente nei campi **superiori** e, nelle forme terminali, fibrosi polmonare. La classificazione della sarcoidosi, in base alla forma di presentazione ed agli esiti della radiografia del torace, è molto estesa ma non ha valore predittivo dell'attività né valore prognostico.

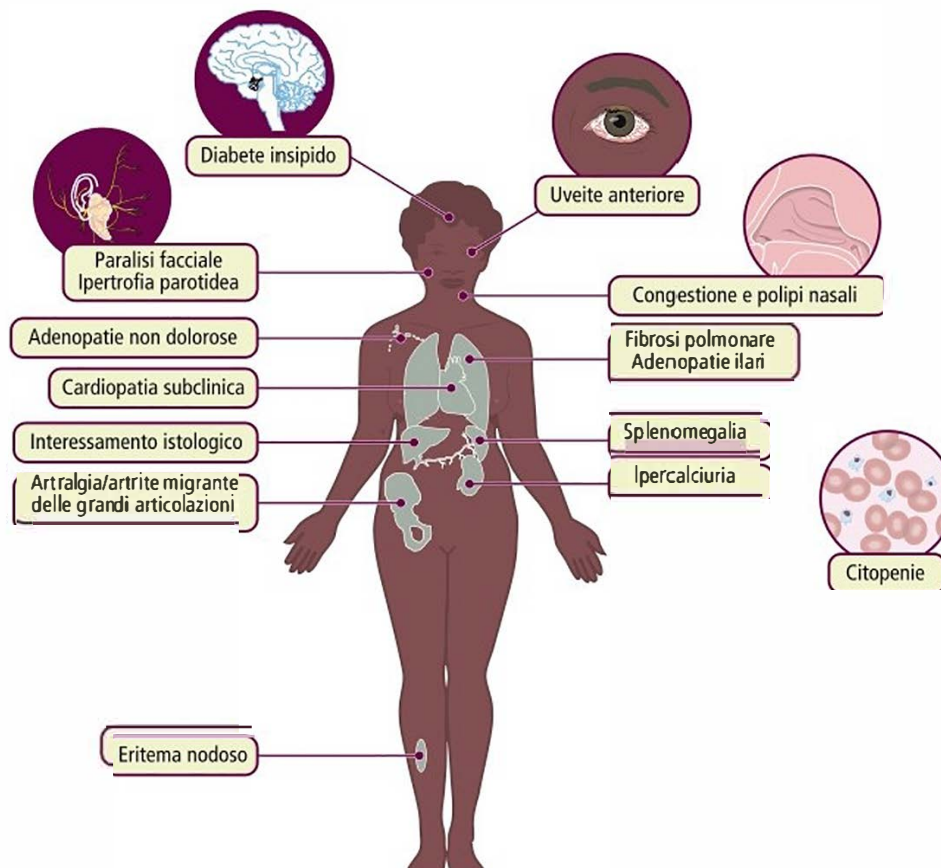



Figura 12.3: Organi interessati nella sarcoidosi.

La TC è molto più sensibile rispetto all'RX nell'identificare le alterazioni parenchimali polmonari. Si possono notare noduli interstiziali di 3-10 mm di diametro, con ispessimento dell'interstizio peribroncovasale e dei setti interlobulari. Si possono anche osservare noduli sub-pleurici e, quando la patologia evolve in fibrosi, ispessimento settale, distorsione architetturale, cisti e bronchiectasie. (SSM16, S, 29)

Test di funzionalità respiratoria

Dimostrano le alterazioni tipiche delle patologie interstiziali: riduzione della DCLO con pattern restrittivo (riduzione di CPT e CV). La CV è l'indicatore più sensibile nel corso della malattia. A volte si può osservare una limitazione del flusso aereo nelle fasi avanzate, con conseguente formazione di pattern ostruttivo.

Analisi di laboratorio

Evidenziano linfopenia, in taluni casi eosinofilia, ipergammaglobulinemia ed aumento della VES. Si osserva altresì un aumento dei livelli sierici dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Malgrado ciò, l'aumento dell'ACE non è tanto utile ai fini della valutazione dell'attività della sarcoidosi come si riteneva qualche anno fa. Oggi si fa riferimento alla progressione clinica, radiologica e funzionale per determinare il grado di attività della malattia. Talvolta possono essere presenti anche ipercalcemia e ipercalciuria.

Scintigrafia con gallio-67

In genere risulta alterata e si evidenzia un pattern di captazione diffusa.

Test di Kveim

Test ormai in disuso. Consisteva nell'iniezione intradermica di un campione di milza o linfonodi di pazienti con sarcoidosi. Se alla quarta settimana in sede d'iniezione compariva un nodulo cutaneo simile ai noduli di sarcoidosi confermato dalla biopsia, il responso era positivo. Ha perso valore per la difficoltà di ottenere l'antigene omologato, per la standardizzazione deficitaria e per il potenziale di trasmissione patologica. La risposta ai **test cutanei d'ipersensibilità ritardata** può risultare ridotta durante i periodi di attività della malattia **(anergia cutanea)**.

BAL

Evidenzia un aumento di linfociti (fondamentalmente linfociti T helper, CD4), pertanto il rapporto CD4/CD8 è aumentato (i valori normali dell'indice CD4/CD8 sono 0,4-1,8 e si considerano molto suggestivi di sarcoidosi livelli superiori a 3,5).

Conferma istopatologica

Ai fini della diagnosi di sarcoidosi risulta imprescindibile la dimostrazione di granulomi sarcoidei in campioni istologici all'interno di un contesto clinico e radiologico compatibile. La **biopsia transbronchiale** è quella più utile ai fini della dimostrazione dei granulomi, per l'elevata sensibilità. La scelta di altri organi per la biopsia dipenderà dal rispettivo interessamento.

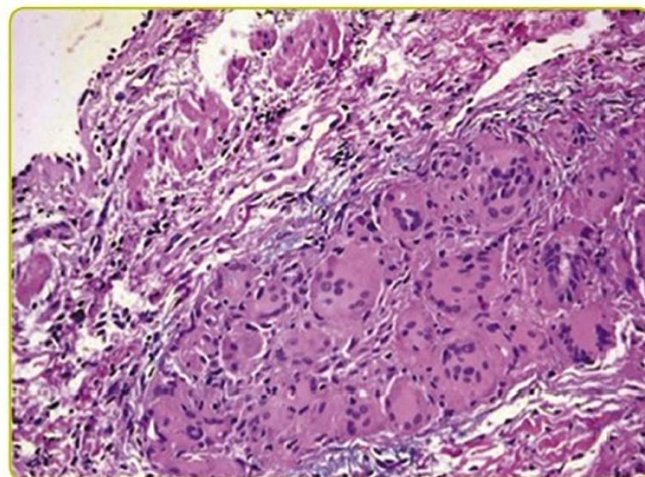



Figura 12.4: Biopsia gangliare di un paziente con sarcoidosi che mostra la presenza di un granuloma non necrotizzante.

Trattamento

Il trattamento della sarcoidosi è controverso, poiché la malattia può risolversi spontaneamente e a causa della variabilità delle manifestazioni cliniche iniziali, della gravità e dell'evoluzione.

L'approccio terapeutico iniziale consiste nella somministrazione di glucocorticosteroidi. Non vi è consenso riguardo inizio, durata, dose e indicazioni. Ciononostante, in base a quanto emerso da studi controllati e da altri studi in aperto, si deducono approcci più o meno uniformi. La sua indicazione è ben definita nella **sarcoidosi extrapolmonare grave**, principalmente nelle patologie cardiache, neurologiche, oculari, epatiche, muscolari e cutanee e nell'ipercalcemia.

Nella **sarcoidosi polmonare**, i glucocorticosteroidi sono efficaci a breve e medio termine, ma non è dimostrato che modifichino il decorso della malattia. Allo **stadio I** il trattamento non è indicato per l'elevata frequenza di risoluzione spontanea. Agli **stadi II e III**, il trattamento sarà instaurato in presenza di sintomatologia e/o alterazioni funzionali respiratorie; in assenza di sintomatologia o alterazioni funzionali, il trattamento deve essere avviato a 6 mesi dalla diagnosi se persiste la presenza di infiltrati interstiziali o in presenza di segni evidenti di progressione della malattia. Allo **stadio IV**, devono essere trattati tutti i pazienti, anche se, in linea generale, la risposta ai glucocorticosteroidi è scarsa.

La dose iniziale è di 40 mg/die di prednisone, o dose equivalente di altro glucocorticosteroide per via orale per un mese, da ridurre gradualmente.

La durata del trattamento deve essere di almeno 1 anno per la forma polmonare e 2 anni per quella extratoracica.

Ricorda...

BAL e sarcoidosi si caratterizzano per un aumento del rapporto CD4/CD8

La diagnosi di sarcoidosi richiede sempre:
- Manifestazioni clinico-radiologiche compatibili
- Presenza documentata di granulomi sarcoidei su campioni istologici

Ricorda...

Nella maggioranza dei casi, l'evoluzione della sarcoidosi è benigna ed autolimitata, pertanto, in linea generale non deve essere trattata. Il trattamento s'instaura solo a partire dallo stadio II nel coinvolgimento polmonare ed in presenza d'interessamento extrapolmonare grave

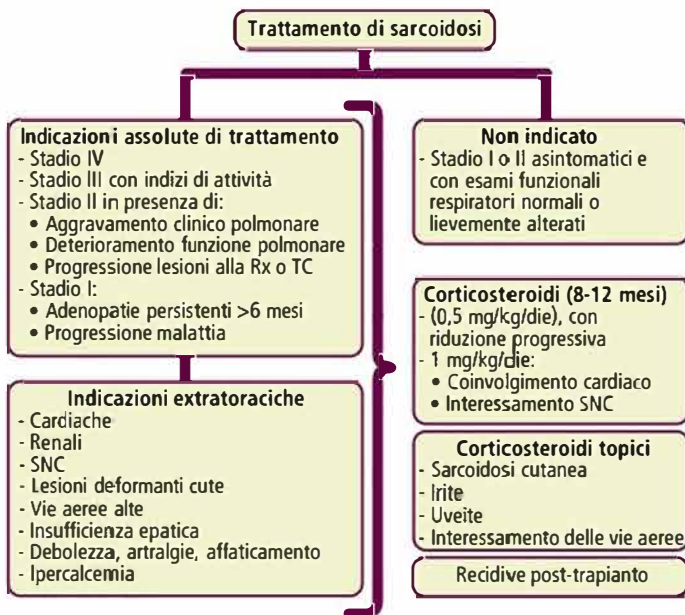



Figura 12.5: Gestione della sarcoidosi.

Prognosi

È una malattia granulomatosa sistemica di causa sconosciuta, con tendenza a risoluzione (spontanea o con trattamento steroideo).

In un terzo dei casi si verifica remissione spontanea nell'arco di 1-2 anni, l'altro terzo mostra progressione ed il resto rimane stabile.

La mortalità attribuibile a sarcoidosi è pari al 10%.

Fattori prognostici negativi includono età di esordio 40 anni, etnia africana, lupus pernio, sarcoidosi polmonare progressiva, coinvolgimento delle mucose, localizzazione nasale, neurale o cardiaca, presenza di lesioni ossee cistiche, di uveite cronica, d'ipercalcemia cronica, di nefrocalcinosi, d'ipertensione polmonare o d'insufficienza respiratoria cronica.

12.2. Linfangioleiomiomatosi ed istiocitosi X

Ricorda...

La linfangioleiomiomatosi e l'istiocitosi X sono malattie "rare" con caratteristiche proprie, diverse dal resto delle patologie interstiziali:

- Esordiscono come **pneumotorace** o **versamento pleurico** anziché come dispnea da sforzo.
- Il pattern radiologico è **cistico** o **nodulo-cistico**.
- Il pattern spirometrico può essere **restrittivo** o **ostruttivo**.
- Non rispondono ai corticosteroidi.
- Non si pratica il trapianto polmonare, perché recidivano.

Linfangioleiomiomatosi

La linfangioleiomiomatosi è una malattia multisistemica rara di causa ignota, che colpisce quasi esclusivamente la popolazione femminile in età fertile, pertanto è verosimile che nella sua patogenesi intervengano fattori ormonali. Si caratterizza per la proliferazione anomala di cellule muscolari lisce in sede peribronchiolare, perivascolare, perilinfatica e nell'interstizio polmonare.

Le cellule LAM invadono i vasi linfatici e diffondono in siti distanti selezionati, come il polmone e rene, questo pone il sospetto che tale malattia sia in realtà un tumore metastatico di basso grado. L'origine delle cellule LAM è attualmente sconosciuta, tuttavia gruppi di cellule LAM sono stati recentemente trovati nell'utero di 90% delle pazienti con LAM, suggerendo che queste cellule potrebbero provenire da questo organo.

Segni clinici

Oltre ai sintomi propri delle EPI, la linfangioleiomiomatosi si caratterizza per la presenza di pneumotorace recidivante (69%), **chilotorace** (23%) ed emottisi (20%). La presenza di chilotorace, anche se molto infrequente, è molto caratteristica di questa patologia. Si osserva una frequente associazione (60% dei casi) con **angiomiolipomi renali**.

Nelle fasi più avanzate della malattia, la **radiografia del torace** e la **TAC** evidenziano immagini cistiche a parete sottile, senza prevalenza di zona. In un contesto clinico appropriato, le immagini della TAC sono molto indicative della diagnosi. Il **pattern spirometrico** mostra generalmente un disturbo ostruttivo, unitamente ad un aumento dei volumi polmonari. È caratteristica la riduzione della DLCO.

Figura 12.6: Linfangioleiomiomatosi: pattern cistico con immagini cistiche multiple e diffuse a parete sottile.

Diagnosi

La diagnosi definitiva si formula con l'**esame istologico** da biopsia transbronchiale o biopsia polmonare aperta. L'anticorpo monoclonale HMB-45 colora in forma selettiva la proliferazione muscolare della linfangioleiomiomatosi.

Trattamento

Dato il possibile intervento di fattori ormonali nella patogenesi, sono state impiegate diverse terapie ormonali, con risultati variabili. I risultati migliori sono stati ottenuti con la somministrazione di acetato di medrossiprogesterone. In assenza di risposta, si raccomanda la realizzazione di ooforectomia.

Prognosi

Si tratta di una malattia a prognosi infausta. La maggioranza dei casi evolve in distruzione microcistica diffusa dei polmoni, che conduce ad insufficienza respiratoria grave, con esiti fatali a 7-8 anni dalla diagnosi.

Istiocitosi X o granulomatosi delle cellule di Langerhans o granuloma eosinofilo

L'istiocitosi X si caratterizza per un'infiltrazione broncovascolare da parte di cellule del sistema monocitico-macrofagico che determina progressive modificazioni strutturali nel polmone e termina con formazione di fibrosi e successiva insufficienza respiratoria.

Nella patogenesi dell'istiocitosi X è stato coinvolto il tabagismo, poiché la malattia è rara in soggetti **non fumatori** ed il polmone dei fumatori contiene un maggior numero di cellule di Langerhans rispetto a quello dei non fumatori.

Segni clinici

La malattia colpisce soggetti adulti di giovane età ed i fumatori e si manifesta con tosse e dispnea da sforzo progressiva. Il 25% dei casi esordisce sotto forma di **pneumotorace spontaneo**. Talvolta si associa a **cisti ossee solitarie** nel cranio, nelle ossa lunghe, nelle coste e nella pelvi. Nel 15% dei casi può inoltre associarsi a **diabete insipido**, con prognosi peggiore.

La radiografia del torace evidenzia la presenza d'infiltrati con piccoli spazi cistici a prevalenza nei campi superiori. Nelle fasi avanzate compaiono zone con pattern a nido d'ape. Alla TAC si osservano chiaramente le cisti aeree, con pareti ben definite ed i reperti orientano verso la diagnosi. Il pattern ventilatorio mostra altresì un aumento dei volumi polmonari ed una riduzione della DLCO. Anche se può evidenziare un pattern ostruttivo, durante la progressione della malattia, predomina l'alterazione con pattern restrittivo.

Figura 12.7: Cisti ossee nel femore in paziente con istiocitosi X (frecce).

Diagnosi

Si formula in base ai reperti della TAC, della biopsia transbronchiale e del BAL, nelle quali le **cellule di Langerhans** rappresentano più del 5% delle cellule. Il rapporto linfociti CD4+/CD8+ è diminuito. In caso di dubbio, si deve fare ricorso alla biopsia transbronchiale o polmonare aperta. Le cellule di Langerhans nell'istiocitosi X presentano antigeni di superficie che possono essere identificati con anticorpi monoclonali, come il CD1 o la proteina S-100, e per la presenza d'inclusioni citoplasmatiche, dette granuli di Birbeck, visibili con microscopia elettronica. La radiografia del torace è di solito anormale, con opacità micronodulari e reticolari, risparmiando i lobi inferiori. Nella fase avanzata, i noduli sono assenti e la radiografia del torace può suggerire enfisema. La HRCT del torace di solito mostra nella malattia precoce noduli diffusi, che possono presentare cavitazione e spontaneamente scomparire. Successivamente, la cavità può evolvere e si formano pareti sottili e, quindi, cisti **(vedere la figura 12.7)**. Le cisti possono poi ingrandirsi e diventare confluenti, con caratteristiche HRTC simili all'enfisema.

Trattamento

La prognosi è variabile, poiché la malattia può risolversi spontaneamente, rimanere stabile od evolvere a fibrosi polmonare. La sintomatologia e le alterazioni funzionali e radiografiche possono migliorare con l'abbandono del consumo di tabacco. Sono stati impiegati penicillamina e corticosteroidi, con risultati variabili.

	ISTIOCITOSI X	LINFANGIOLEIO-MIOMATOSI
EPIDEMIO-LOGIA	Uomo giovane fumatore	Donna in età fertile
FATTORI COINVOLTI	Tabacco	Estrogeni
SEGNI CLINICI	Pneumotorace ricorrente	Pneumotorace ricorrente Chilotorace (versamento pleurico) Emottisi
ASSOCIA-ZIONE EXTRA-POLMONARE	Cisti ossea solitaria Diabete insipido	Angiomiolipomi renali
ESAME DI IMAGING	Rx: - Pattern reticolo-nodulare e cisti nei lobuli superiori - Pattern a nido d'ape	TAC: - Cisti a parete sottile senza prevalenza di zona
ESAME CITOLOGICO	BAL: >5% di cellule di Langerhans, CD1+ ME: granuli di Birbeck	Biopsia: Cellule di muscolo liscio HMB-45+
TRATTA-MENTO	Abbandono del consumo di tabacco Penicillamina Trapianto. Recidiva	Progesterone Ovariectomia Trapianto. Recidiva

Tabella 12.2: Caratteristiche differenziali tra istiocitosi X e linfangioleiomiomatosi.

Ricorda...

La penicillamina causa 3 effetti avversi: gastrointestinali (più frequenti), leucopenia (più grave) e sindrome nefrosica (più tipica) e si usa in cinque CASI.
Malattie che si trattano con la penicillamina:
Cistina (calcoli di cistina)
Artrite reumatoide
Sclerodermia
Istiocitosi X
S → Wilson

12.3. Eosinofilie polmonari

Le eosinofilie polmonari sono un gruppo eterogeneo di polmoniti interstiziali caratterizzate dalla presenza d'**infiltrati polmonari eosinofili** e di **eosinofilia nel sangue periferico**.

Sindrome di Löffler

Può essere sia idiopatica sia dovuta a farmaci o ad ipersensibilità ad *Ascaris lumbricoides*, nel qual caso il trattamento sarà a base di mebendazolo. Ha un decorso benigno ed evolve con infiltrati polmonari interstiziali e/o alveolari **migranti** e manifestazioni cliniche minime.

Polmonite eosinofila acuta

Esordisce con una sintomatologia clinica simile a quella della polmonite infettiva, con febbre alta, tosse, dispnea, mialgie, crepitii auscultatori ed ipossiemia grave. Dura circa 1 mese. Colpisce soprattutto i tabagisti. La radiografia del torace mostra infiltrati polmonari alveolo-interstiziali bilaterali (simili alla sindrome da distress respiratorio dell'adulto) e assenza di anamnesi di asma. I pazienti spesso si presentano con grave insufficienza respiratoria che richiede ventilazione. A differenza di altre sindromi eosinofiliche polmonari, la conta degli eosinofili nel sangue è di solito normale. La diagnosi è confermata dalla presenza di un lavaggio bronco alveolare con eosinofilia maggiore del 25% in assenza d'infezione parassitaria, fungina od altre infezioni e nessuna storia d'ipersensibilità a farmaci. In genere evolve favorevolmente, con buona risposta ai corticosteroidi sistemici e non recidiva.

Polmonite eosinofila cronica

In genere interessa la popolazione femminile in età avanzata e si caratterizza per un'evoluzione subacuta, con sintomi diffusi importanti (febbre, sudorazioni notturne, tosse, anoressia, perdita di peso) di durata pari a settimane o mesi. Di norma nella metà dei casi si associa ad anamnesi di asma. La radiografia del torace evidenzia tipicamente infiltrati bilaterali periferici (immagine in negativo dell'edema acuto del polmone). La diagnosi di polmonite eosinofila cronica si formula in base ad un quadro clinico-radiologico compatibile con il reperto di **eosinofilia** nel sangue periferico. Inoltre si esegue in genere una **fibrobroncoscopia**, nel contesto della quale il lavaggio broncoalveolare, che evidenzia la presenza di abbondanti eosinofili (tra il 30 e il 50%), conferma la diagnosi. Mostra una risposta eccellente ai corticosteroidi, con rapido miglioramento dell'obiettività clinica, radiologica e riduzione dell'eosinofilia sanguigna. Tuttavia, sono tipiche le ricadute dopo la sospensione del trattamento, che obbligano alla somministrazione di una dose di mantenimento di corticosteroidi a lungo termine.

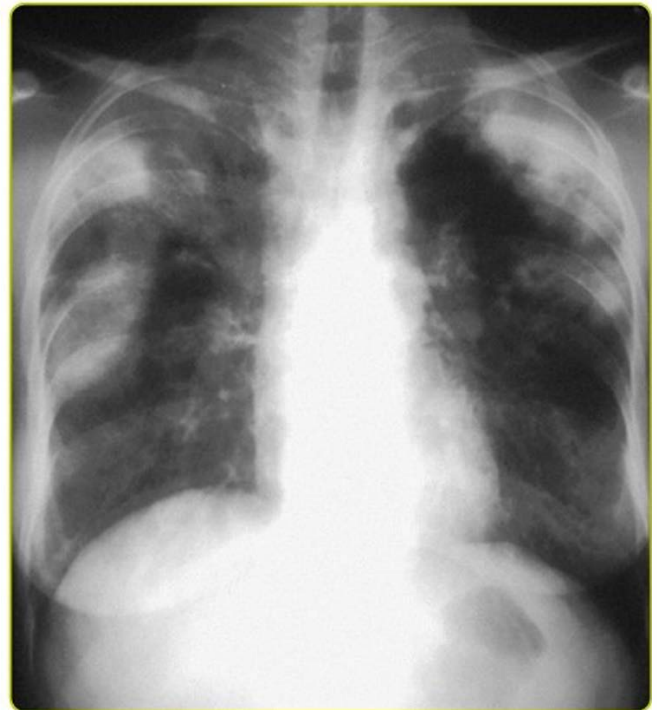



Figura 12.8: Immagine radiologica caratteristica di polmonite eosinofila cronica, con infiltrati bilaterali periferici.

	PEA	PEC
EPIDEMIOLOGIA	Qualsiasi età, entrambi i sessi	Popolazione femminile adulta
SEGNI CLINICI	Simile a polmonite infettiva (febbre, tosse, dispnea, crepitii, ipossiemia)	Simile a TBC o tumore (febbre e sudorazioni notturne, astenia e perdita di peso, tosse, dispnea) con asma
REPERTI RADIOLOGICI	Infiltrati bilaterali, perilari, migranti	Infiltrati bilaterali periferici (negativo a EAP)
ANALISI DI LABORATORIO	Eosinofili in BAL ma non sempre in sangue periferico	Eosinofili in BAL e sangue periferico
RECIDIVA	Assente	Sì
TRATTAMENTO	Corticosteroidi	

Tabella 12.3: Principali caratteristiche di polmonite eosinofila acuta (PEA) e polmonite eosinofila cronica (PEC).

Sindrome ipereosinofila

È più frequente negli uomini di mezza età. Si caratterizza per un'eosinofilia periferica (>1.500/µl) di 6 mesi o più (in assenza di causa oggettivabile) e disfunzione di organi e sistemi multipli per infiltrazione diffusa di eosinofili (cuore, polmone, fegato, pelle, sistema nervoso). Il cuore è l'organo più coinvolto ed è la principale causa di morbi-mortalità. Presentazioni comuni sono anche la malattia tromboembolica ed il coinvolgimento del sistema nervoso. Si tratta con corticosteroidi e/o idrossiurea.

Le eosinofilie polmonari possono essere altrettanto dovute ad **infestazioni parassitarie** o **reazioni a farmaci** come sulfamidi, idralazina, **nitrofurantoina** o clorpropamide. L'eosinofilia polmonare da farmaci decorre generalmente con tosse, dispnea, febbre e brividi. Dal punto di vista radiografico

presenta un pattern reticolonodulare alle basi ed il trattamento consiste nella sospensione del farmaco e, in assenza di risposta, si può tentare la terapia con i corticosteroidi.

Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA)

L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) è dovuta ad una reazione immunologica d'ipersensibilità, fondamentalmente di tipo I o III, a fronte della colonizzazione cronica delle vie aeree da *Aspergillus fumigatus*.

La ABPA colpisce di norma pazienti di qualsiasi età con anamnesi di asma bronchiale, soprattutto se trattati con corticosteroidi, poiché questi agenti favoriscono la crescita intrabronchiale del fungo. Insorge tipicamente con manifestazioni cliniche di asma (tosse, dispnea e sibili), febbricola, malessere ed espettorazione di tappi mucosi brunastri veri e propri. La radiografia del torace mostra infiltrati polmonari ricorrenti con bronchiectasie centrali a dita di guanto.

Esiste una serie di criteri maggiori ed altri minori ai fini della diagnosi della malattia.

Il trattamento di ABPA si basa sull'impiego di corticosteroidi per via sistemica.

Figura 12.9: Bronchiectasie centrali alla TC di un paziente con ABPA.

MAGGIORI	- Asma bronchiale cronica - Infiltrati polmonari transitori - Test cutaneo d'ipersensibilità immediata positivo ad *Aspergillus* - Precipitine sieriche IgG anti-*Aspergillus* - Aumento della IgE sierica totale - Bronchiectasie centrali o prossimali - Eosinofilia nel sangue periferico (>1.000/μl) - Aumento di IgG e IgE specifiche positive ad *Aspergillus*
MINORI (O SECONDARI)	- Coltura di *Aspergillus* nell'espettorato - Tappo mucoso nell'espettorato - Reazione cutanea ritardata ad *Aspergillus*
La diagnosi di ABPA richiede cinque criteri maggiori o tre maggiori e due minori	

Tabella 12.4: Criteri diagnostici di ABPA.

12.4. Proteinosi alveolare

Si tratta di una malattia rara caratterizzata dall'accumulo anomalo negli alveoli dei costituenti normali del surfattante.

Segni clinici

Corrisponde all'obiettività clinica generale di qualsiasi patologia interstiziale, con tosse secca e dispnea. Questi pazienti presentano un rischio aumentato di presentare infezioni opportunistiche da *P. jiroveci*, *M. avium* e *Nocardia*.

Diagnosi

Radiografia del torace

La radiografia del torace mostra infiltrati alveolari bilaterali e simmetrici più marcati nelle regioni perilari (ad ali di farfalla), che ricordano l'edema polmonare.

Figura 12.10: Infiltrati radiologici nella proteinosi alveolare.

HRTC

Spesso si caratterizza per il pattern "crazy paving" (ispessimento dei setti interlobulari ed intralobulare ed opacità a vetro smerigliato con una distribuzione irregolare).

BAL

La diagnosi si formula generalmente in base ai reperti del BAL. Il liquido ottenuto con il BAL ha un aspetto lattescente ed è formato da macrofagi carichi di lipidi e materiale PAS positivo.

Anatomia patologica

A volte è necessario ricorrere alla biopsia transbronchiale o aperta, che mostra la presenza di macrofagi alveolari carichi di inclusioni (corpi laminari), laddove le pareti alveolari in genere non vengono coinvolte.

Anche se la biopsia chirurgica è tradizionalmente considerata obbligatoria per stabilire la diagnosi, recentemente può essere considerata sufficiente anche la positività a questa triade per determinare diagnosi di **proteinosi alveolare autoimmune**:

1. Pattern crazy paving alla HRCT.
2. L'aspetto macroscopico del liquido lattiginoso e la citologia di lavaggio bronco alveolare (BAL).
3. Elevato livello sierico di GMAB anticorpo contro il fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi (la cui sensibilità e specificità per la diagnosi di PAP è 100%). La biopsia polmonare dovrebbe essere considerata quando uno o più risultati precedenti non sono chiari.

Trattamento

Si tratta con BAL ripetuti.

CAPITOLO 13 MALATTIE DEL MEDIASTINO

13.1. Masse mediastiniche

I tumori mediastinici più frequenti, considerando la frequenza globale (popolazione adulta e pediatrica), sono quelli **neurogeni**. Ai fini della diagnosi si esegue una radiografia del torace, che fornisce informazioni molto valide, ma l'esame d'imaging d'elezione è la TC del torace. La diagnosi definitiva è istologica e, a tal fine, s'impiegano generalmente tecniche invasive, considerando che i campioni ottenuti con agoaspirato sottile offrono solo dati citologici approssimativi. In tal modo, per ottenere un campione tissutale valido ai fini dell'esame istologico, si esegue generalmente una mediastinotomia anteriore, mediastinoscopia o videotoracoscopia in base alla sede della massa, rispettivamente mediastino anteriore, medio o posteriore.

Masse del mediastino anteriore

- **Timoma**
  Massa più frequente in questa regione. Può associarsi a *miastenia gravis* (10-50%), aplasia pura eritrocitaria, ipogammaglobulinemia/agammaglobulinemia, sindrome di Cushing, megaesofago e collagenosi.

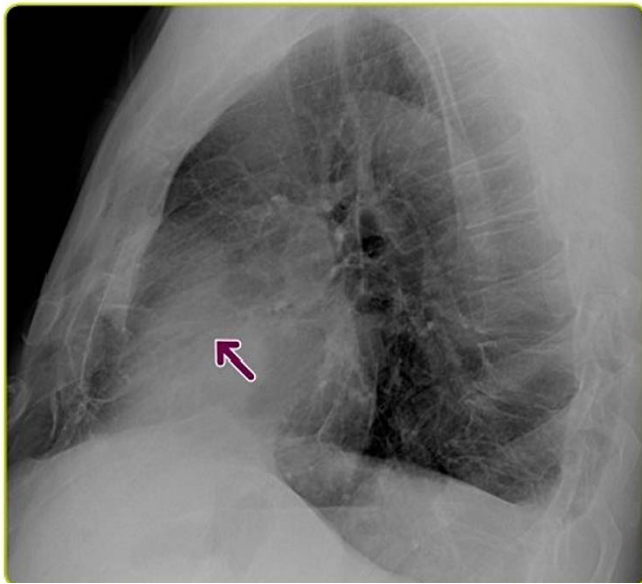



Figura 13.1: Timoma. Massa ben delimitata e dai bordi nitidi nel mediastino anteriore (la freccia indica il suo limite posteriore).

- **Masse tiroidee**
  - **Linfoma**
    È radiosensibile e può essere associato ad ipercalcemia.
  - **Teratoma**
    Può essere associato a tireotossicosi, ginecomastia ed ipoglicemia. Dal punto di vista radiografico si caratterizza per la presenza di calcificazioni.

Masse del mediastino medio

- **Cisti congenite**
  Sono la causa più frequente di massa nel mediastino medio:
  - pericardiche
  - broncogene (sono le più frequenti)
  - enteriche.
- **Altre**
  Le masse vascolari, le ernie diaframmatiche come quella di Morgagni ed i tumori delle cellule germinali (molto maligni e di prognosi infausta), sono anche più frequenti nel mediastino medio.

Masse del mediastino posteriore

- **Tumori neurogeni**
  Sono i più frequenti di questo distretto:
  - schwannoma
  - neurofibroma
  - neuroblastoma
  - paraganglioma
  - feocromocitoma.
- **Altri**
  - ematopoiesi extramidollare
  - ernia di Bochdalek
  - pseudocisti pancreatica.

Ricorda...

Masse nel mediastino anteriore: "4 T"
Timo
Tiroide
Teratoma
Terribile linfoma

13.2. Mediastinite

Mediastinite acuta

Le cause più frequenti sono la perforazione esofagea, soprattutto quella iatrogena in seguito a esofago-gastroduodenoscopia, e l'infezione post-operatoria precoce successiva a sternotomia mediana.

Diagnosi

Il paziente con mediastinite acuta presenta un dolore toracico retrosternale intenso e penetrante, obiettività clinica infettiva (febbre, brividi) e dispnea. L'auscultazione può evidenziare il segno di Hamman, pur non essendo questo specifico, che consiste nella percezione di uno scricchiolio retrosternale in sincronia con il battito cardiaco. Le radiografie in ortostatismo possono mostrare la presenza di aria nel mediastino (pneumomediastino), pneumotorace o idropneumotorace.

Trattamento

Si tratta con sbrigliamento, drenaggio chirurgico ed antibiotici in forma precoce.

Prognosi

Nel caso di rottura esofagea, la prognosi dipende dalla precocità del trattamento chirurgico.

Mediastinite cronica

Diagnosi

Il quadro clinico è subacuto e si sospetta in presenza di anamnesi compatibile come infiammazioni croniche tubercolotiche o pericardiche, istoplasmosi, silicosi, taluni farmaci (come la metisergide), ecc.

Segni clinici

Può essere asintomatica o manifestarsi con polso paradosso ed edema a mantellina.

Pneumomediastino

Presenza di aria nel compartimento mediastinico, dovuta principalmente alla perforazione o rottura dell'esofago (es. sindrome di Boerhaave) o a lesioni alveolari (es. trauma toracico). Si caratterizza per dolore toracico retrosternale, che può accompagnarsi a enfisema sottocutaneo a livello dell'incisura sternale e segno di Hamman (rumore crepitante sincrono con il battito cardiaco). Nei casi più gravi può complicarsi con tamponamento cardiaco per ostacolo al ritorno venoso diretto al cuore. Per la diagnosi è utile una radiografia del torace. Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun trattamento specifico, tuttavia l'inalazione di alte concentrazioni di ossigeno favorisce il riassorbimento dell'aria mediastinica.

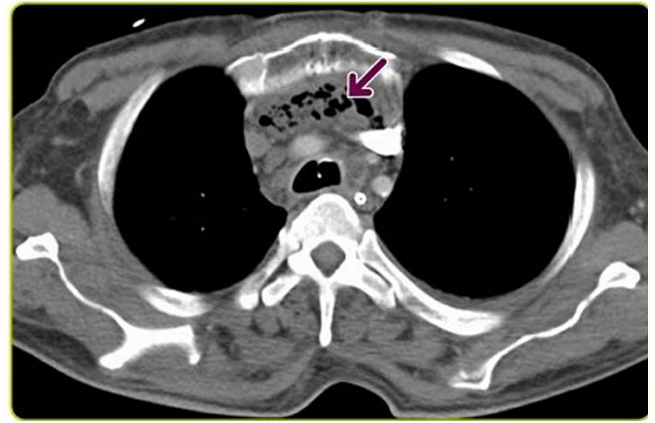



Figura 13.2: Mediastinite necrotizzante con pneumomediastino (freccia).

Trattamento

Il trattamento comprende toracotomia ed exeresi della fibrosi esistente.

CAPITOLO 14 IPERTENSIONE POLMONARE

Concetto

L'ipertensione polmonare (IP) si definisce come presenza di una pressione media nell'arteria polmonare (PAP) superiore a 25 mmHg a riposo misurata col cateterismo cardiaco destro.

Classificazione fisiopatologica in 5 gruppi

- **Gruppo 1. IP da alterazioni patologiche dei vasi arteriosi polmonari**
  - Idiopatica.
  - Ereditaria (dovuta a mutazioni casuali a bassa penetranza di fattori di recettori dei fattori di crescita; es. geni BMPR2, ALK1).
  - Indotta da farmaci e tossine.
  - Indotta da ipertensione portale.
  - Indotta da HIV.
  - Indotta da collagenopatie.
  - Da shunt congeniti sistemici polmonari.
  - Schistosomiasi.

  Nelle ultime linee guida è stata ritirata l'ipertensione polmonare persistente del neonato appartenente al gruppo 1 a causa delle troppe differenze rispetto alle altre patologie. Lo stesso vale per la malattia veno-occlusiva e l'emangiomatosi capillare polmonare.
- **Gruppo 2. IP da malattie cardiache del cuore sinistro, il più comune**
  - Disfunzione sistolica ventricolare sinistra.
  - Disfunzione diastolica ventricolare sinistra.
  - Valvulopatie.
  - Cardiomiopatie congenite.
- **Gruppo 3. IP da malattie dell'apparato respiratorio e/o ipossia, il secondo gruppo più comune**
  - BPCO.
  - Malattie interstiziali.
  - Apnee notturne.
  - Malattie da alta quota.
  - Ipoventilazione.
  - Malattie polmonari con sindromi ostruttive o restrittive.
  - Malattie polmonari neonatali.
- **Gruppo 4. IP da tromboembolia polmonare cronica**
- **Gruppo 5. IP da meccanismi multifattoriali**
  - Disordini ematologici (anemia emolitica cronica, disordini mieloproliferativi, splenectomia).
  - Disordini sistemici (sarcoidosi, istiocitosi polmonare, linfangioleiomiomatosi).
  - Disordini metabolici (glicogenosi, malattia di Gaucher, disturbi della tiroide).
  - Altri: ostruzione tumorale, mediastinite fibrosante, insufficienza renale cronica in dialisi, ipertensione segmentale polmonare.

Classificazione emodinamica

Secondo la **classificazione emodinamica** in base alla pressione d'incuneamento capillare (PCWP) la distinguiamo in:

- **Post-capillare se PCWP >15 mmHg** (IP da disfunzione del cuore sinistro. Corrisponde al gruppo 2).
- **Pre-capillare se PCWP ≤15 mmHg** (IP da altre cause polmonari, sconosciute, tromboemboliche, ecc.). Corrisponde ai gruppi 1, 3, 4 e 5.

Classificazione sulla base della causa nota o non nota

- IP primaria.
- IP secondaria.

14.1. Ipertensione polmonare idiopatica (IPAH)

Elevazione sostenuta della pressione arteriosa polmonare in assenza di una causa dimostrabile. Si caratterizza per la presenza di ipertensione polmonare precapillare e aumento delle resistenze vascolari polmonari in assenza di altre cause di ipertensione polmonare precapillare. In genere colpisce le donne tra i 30 e i 40 anni e ha eziologia sconosciuta.

Anatomia patologica

L'anatomia patologica della IP primaria è aspecifica ed eterogenea. L'alterazione patologica più precoce è l'ipertrofia della tonaca media delle arterie polmonari, ma in genere compaiono anche fibrosi dell'intima e trombi ricanalizzati.

Varianti

Si distinguono varie forme differenti:

- **Malattia veno-occlusiva**
  È caratteristica nella popolazione pediatrica. Si caratterizza per proliferazione dell'intima e fibrosi delle vene e delle venule intrapolmonari, talora estesa al letto arterioso. Correlata alla mutazione biallelica del gene EIF2AK4.
- **Emangiomatosi capillare polmonare**
- **Ipertensione arteriosa polmonare**
  - Ipertrofia mediana.
  - Arteriopatia plessogenica
    Si distinguono ipertrofia mediana, proliferazione concentrica dell'intima e lesioni plessiformi, con necrosi e trombosi localizzata.
  - Arteriopatia trombotica
    Oltre ad ipertrofia mediana e fibrosi eccentrica dell'intima, compaiono placche fibroelastiche nelle arterie ed arteriole e ricanalizzazione di trombi pregressi. Colpisce in egual misura la popolazione maschile e femminile.

Segni clinici

Il quadro clinico tipico è la presenza di **dispnea** crescente in donne di giovane età. Successivamente, possono apparire dolore toracico e sincope. All'esame obiettivo si osserva un aumento della pressione venosa giugulare ed un incremento del 2° tono.

Diagnosi

La diagnosi è di esclusione dopo aver scartato possibili cause di ipertensione polmonare secondaria, fondamentalmente BPCO e cardiopatia. In genere si formula tardivamente (2-3 anni) dall'esordio dei sintomi e, in linea generale, richiede numerose indagini ai fini diagnostici:

- **Emogasanalisi arteriosa basale**
  Quasi sempre si osservano ipossiemia ed ipocapnia.
- **Radiografia del torace**
  Emerge la presenza di arterie polmonari centrali prominenti con riduzione della vascolarizzazione periferica, unitamente a una dilatazione dell'auricola e del ventricolo destri.

- **Elettrocardiogramma**
  Segni d'ipertrofia del ventricolo destro, con asse deviato a destra.
- **Ecocardiogramma (screening)**
  Aumento della dimensione del ventricolo destro, anomalia del setto per sovraccarico destro ed alterato riempimento del ventricolo sinistro.
- **Esami funzionali respiratori**
  Pattern restrittivo o normale e riduzione della capacità di diffusione di CO (DLCO).
- **Scintigrafia di perfusione**
  Nell'IP primaria la scintigrafia è normale o mostra difetti di perfusione sottosegmentari, a differenza del TEP, in cui compaiono difetti segmentari multipli ed estesi.
- **Arteriografia polmonare**
  Si esegue se persiste il sospetto di TEP e la scintigrafia di perfusione non è conclusiva.
- **Cateterismo cardiaco (gold standard)**
  La diagnosi definitiva di IP si basa sui valori emodinamici, mediante la realizzazione di un cateterismo dell'emicardio destro che dimostra un aumento della pressione dell'arteria polmonare, laddove la pressione d'incuneamento capillare polmonare è **normale**, a differenza di quanto accade nell'IP secondaria a cardiopatia come la stenosi mitrale. Nei casi in cui la pressione capillare polmonare è elevata, si deve procedere a cateterismo cardiaco sinistro.

Trattamento

Vasodilatatori

Il motivo per il quale trovano impiego i vasodilatatori si basa sull'importanza che riveste la vasocostrizione nella patogenesi della malattia. La risposta al trattamento vasodilatatore in un determinato paziente non è prevedibile, pertanto, prima di avviare il trattamento a lungo termine, si deve valutare la reattività vasodilatatoria polmonare mediante l'esecuzione di un test acuto con **vasodilatatori a breve durata**. I farmaci impiegati nel test acuto sono prostaciclina endovenosa, adenosina endovenosa, ossido nitrico inalato ed ossigeno.

I **calcioantagonisti** (nifedipina, diltiazem) sono raccomandati solo in pazienti che rispondono al test acuto, senza che se ne sia dimostrata l'utilità nel resto dei pazienti. È stato dimostrato che la **prostaciclina** in perfusione endovenosa contribuisce al miglioramento dei parametri emodinamici ed aumenta la tolleranza allo sforzo, incrementando la sopravvivenza nell'IPP grave (classe funzionale III-IV della scala NYHA), dei pazienti che non hanno risposto al test vasodilatatore acuto, pertanto si usa come trattamento in questi pazienti, nei pazienti che perdono la risposta ai calcioantagonisti e come ponte al trapianto. Altri vasodilatatori trovano impiego nelle classi funzionali II-III e migliorano la tolleranza allo sforzo senza conseguire il miglioramento della sopravvivenza. Si utilizzano antagonisti di endotelina (bosentan), analoghi delle prostaglandine (teprostinil sc) o inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil).

Anticoagulanti

Sono indicati a fronte di una sufficiente evidenza legata all'effetto positivo prodotto da questi agenti sulla sopravvivenza nei pazienti con IPAH, specialmente in coloro che non rispondono al test vasodilatatore acuto.

Altre misure

Nei casi avanzati, è indicato il **trapianto** cardiobipolmonare (attualmente senza evidenza di recidiva di IPP).

(Vedere la figura 14.1)

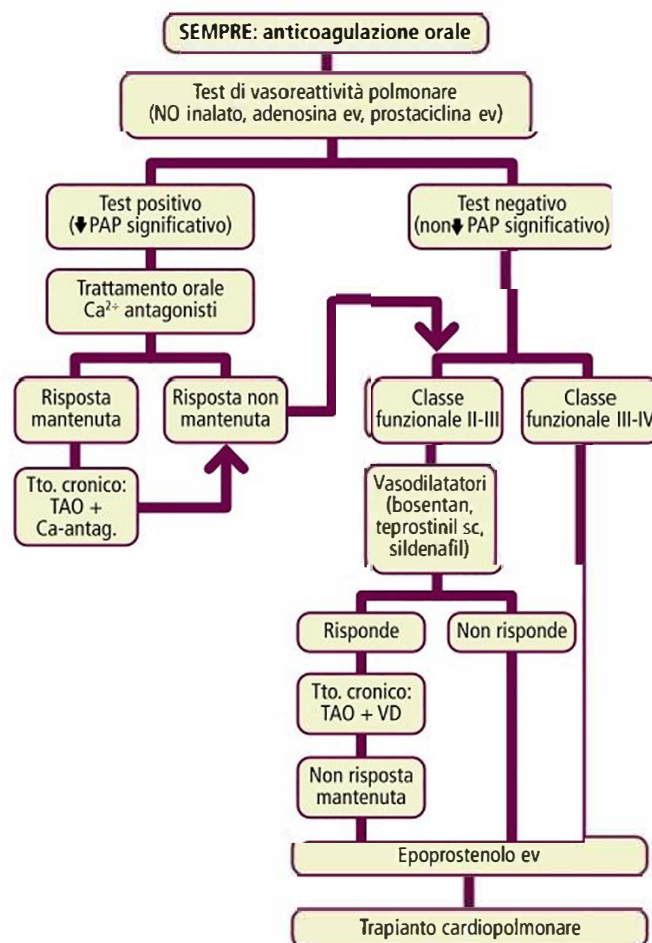



Figura 14.1: Gestione terapeutica dell'ipertensione polmonare primaria (IPP).

14.2. IP secondaria

L'IP secondaria compare nel contesto di cardiopatie o patologie respiratorie croniche che decorrono con ipossiemia. Le forme più frequenti sono quelle correlate a patologie del cuore sinistro ed a patologie respiratorie. Altre condizioni in grado di causare IP secondaria sono patologie cardiovascolari, come valvulopatie e miocardiopatie, embolismo polmonare cronico, collagenosi, parassitosi polmonari, assunzione di farmaci anoressizzanti, inalazione di cocaina, olio di colza, HIV, ecc. Con **cuore polmonare** si denota il quadro di sovraccarico delle cavità cardiache destre, conseguente ad IP, la cui eziopatogenesi è subordinata ad una patologia primariamente respiratoria.

CAPITOLO 15 BRONCHIECTASIE

Concetto

Le bronchiectasie sono dilatazioni anormali ed irreversibili dei bronchi (maggiori di 2 mm) dovute ad una distruzione del tessuto elastico, muscolare e cartilagineo della parete bronchiale. Possono essere congenite oppure acquisite (es. in caso di patologie polmonari che colpiscono la parete bronchiale, danni parenchimali cronici, ecc.).

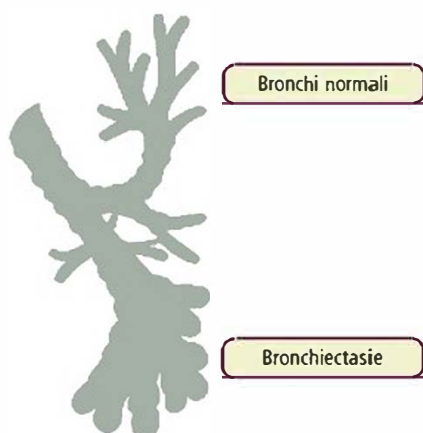



Figura 15.1: Bronchiectasie.

Eziologia

Bronchiectasie disseminate

- **Causa infettiva**

  Gli adenovirus ed il virus influenzale sono i virus che più frequentemente causano bonchiectasie. Sono altrettanto causa di bronchiectasie diffuse le infezioni batteriche necrotizzanti, come *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, anaerobi e tubercolosi. Ulteriore origine può essere l'infezione da HIV.

  L'alterazione dei meccanismi di difesa dell'ospite predispone a infezioni ricorrenti e, pertanto, alla comparsa di bronchiectasie diffuse. È il caso delle seguenti patologie:
  - Fibrosi cistica.
  - Discinesia ciliare primaria

    Alterazione della funzionalità delle ciglia a livello bronchiale e conseguentemente della capacità di eliminazione batterica. Il sottogruppo più importante è la **sindrome di Kartagener**, in cui si associano bronchiectasie, sterilità, sinusite e *situs inversus*.
  - Immunodeficienze congenite o acquisite

    Deficit selettivo di IgG, panipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia di Bruton.
- **Causa non infettiva**
  - Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA).
  - Esposizione a sostanze tossiche, come inalazione di ammoniaca o aspirazione di contenuto acido gastrico.
  - Deficit di α1-antitripsina.
  - Sindrome di Williams-Campbell

    Consiste in una carenza della cartilagine bronchiale.
  - Sindrome di Young

    Riunisce bronchiectasie, azoospermia ostruttiva e sinusite in assenza di anomalie delle ciglia bronchiali e di alterazione del test del sudore.
  - Sindrome delle unghie gialle

    Decorre con bronchiectasie, sinusite cronica, polmonite ricorrente, linfedema, versamento pleurico ed unghie gialle.
  - Sindrome di Mounier-Kühn

    In associazione a bronchiectasia produce una tracheobroncomegalia.

Ricorda...

L'associazione bronchiectasia + sterilità deve orientare la diagnosi verso Kartagener, Young o fibrosi cistica

Bronchiectasie localizzate

- **Infezioni**

  Generalmente virus (influenza ed adenovirus) e batteri (*S. aureus*, *Klebsiella* e anaerobi e micobatteri).
- **Ostruzione endobronchiale**

  Tumori endobronchiali, corpo estraneo, compressione estrinseca, tubercolosi ed altre malattie granulomatose, enfisema, ecc.
- **Altre cause**

  Sindrome di Swyer-James-MacLeod o sindrome del polmone ipertrasparente unilaterale, che si associa a bronchiectasie localizzate ed ipoplasia dell'arteria polmonare ipsilaterale.

Segni clinici

L'obiettività clinica è analoga a quella di un paziente con BPCO ma più grave. Si caratterizza per la presenza di tosse cronica produttiva con espettorazione purulenta di oltre 150 ml/die (la secrezione bronchiale di un soggetto sano è circa di 100 ml/die). Le bronchiectasie sono la causa principale di emottisi lieve-moderata, normalmente nel contesto di un'infezione bronchiale. Se la malattia è grave, possono comparire acropachie.

Ricorda...

Le cause più frequenti di acropachia sono rappresentate da bronchiectasie, tumore del polmone e fibrosi polmonare

Diagnosi

La radiografia del torace è poco sensibile e può evidenziare la presenza d'infiltrato e perdita di volume (il segno più frequente), lesioni cistiche raggruppate, a volte con livelli idroaerei, immagini a "nido di rondine" o "ad anello con castone", ispessimenti bronchiali "a binario".

Anche se la broncografia offre una visualizzazione eccellente delle vie respiratorie bronchiectasiche, oggi è stata sostituita dalla TC ad alta risoluzione, che inoltre consente di pianificare l'intervento chirurgico. Gli esami funzionali dimostrano in genere un pattern ostruttivo **(SSM14, PN, 1)**. La broncoscopia può essere utile in caso di bronchiectasie focali, al fine di escludere la presenza di una massa sottostante o di un corpo estraneo, e in generale per eseguire esami microbiologici in pazienti con complicanze infettive.

Trattamento

Medico

Idratazione, fisioterapia respiratoria, drenaggio posturale, broncodilatatori e terapia antibiotica ad ampio spettro in forma precoce in caso d'infezioni respiratorie. La terapia antibiotica eradicante è indicata in caso di nuovo isolamento di *P. aeruginosa*, mentre non è indicata in seguito a nuovo isolamento di agenti patogeni diversi da *P. aeruginosa*. **(SSM19, G, 62)**

Figura 15.2: Bronchiectasia bilaterale alla TC ad alta risoluzione.

Il trattamento antibiotico è il cardine delle riacutizzazioni ed è mirata ad organismi probabili (*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*) o ai risultati dell'antibiogramma su espettorato. I fluorochinolonici sono consigliati per 7-10 giorni in pazienti ambulatoriali come terapia empirica. I pazienti ospedalizzati possono essere trattati con due antibiotici per via endovenosa che abbiano efficacia sullo *Pseudomonas*.

Prevenzione

Nei pazienti con infezioni ricorrenti è possibile la somministrazione di antibioticoterapia orale a cicli con lo scopo di ridurre la carica microbica e di conseguenza la frequenza delle riacutizzazioni. Risulta indicata inoltre la vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica e il trattamento di un eventuale stato di immunodeficienza (es. deficit di gammaglobuline).

Chirurgico

A fronte di un'obiettività clinica grave in un paziente con bronchiectasie localizzate e mancata risposta dopo più di un anno di trattamento medico si deve praticare segmentectomia o lobectomia. In caso di paziente con bronchiectasie ed emottisi massiva resistente a tamponamento broncoscopico, si deve procedere ad intervento chirurgico o ad embolizzazione arteriosa bronchiale. In casi molto avanzati può essere preso in considerazione anche un eventuale trapianto polmonare.

CAPITOLO 16 BRONCHIOLITE

Concetto

La bronchiolite è un'infiammazione dei bronchioli respiratori.

Varianti istologiche

- **Bronchiolite semplice**
  Infiammazione della parete del bronchiolo.
- **Bronchiolite obliterante**
  Infiammazione della parete del bronchiolo, alla quale si aggiungono tappi fibrosi nel lume.
  - Costrittiva
    Infiammazione della parete del bronchiolo con tappi fibrosi nel lume e tessuto fibroso attorno al bronchiolo, che lo comprime.
  - Polmonite organizzata criptogenetica (COP)
    Il tessuto fibroso occupa, oltre ai bronchioli, gli alveoli adiacenti. In precedenza questa condizione era nota con il nome di bronchiolite obliterante con polmonite organizzata (BOOP).

Varianti cliniche

Bronchiolite acuta infettiva

(Si studia in Pediatria)

Bronchiolite associata a connettivopatie

La bronchiolite obliterante può associarsi nell'adulto ad artrite reumatoide.

Bronchiolite obliterante post-trapianto

È una complicanza che può comparire mesi o anni dopo il trapianto polmonare, cardiopolmonare o di midollo osseo, quale espressione di reazione cronica di trapianto contro l'ospite.

Polmonite organizzata criptogenetica e bronchiolite obliterante idiopatica

I casi idiopatici di **polmonite organizzata criptogenetica** (COP) presentano un'obiettività clinica progressiva di dispnea, tosse, espettorazione, febbre, malessere generale e perdita di peso. Dal punto di vista radiologico si notano aree periferiche di consolidamento bilaterale e i test di funzionalità polmonare evidenziano un pattern restrittivo (oggi la si considera un tipo di polmonite interstiziale) e compromissione dello scambio gassoso. Al BAL si riscontra generalmente un aumento dei linfociti CD8 (riduzione del rapporto CD4/CD8). Il trattamento si basa sulla somministrazione di corticosteroidi, di solito con buona risposta.

A differenza della COP, i pazienti con **bronchiolite obliterante idiopatica** presentano manifestazioni cliniche di tosse secca e dispnea. La radiografia del torace è in genere normale o rileva segni d'iperinsufflazione. I test di funzionalità polmonare mostrano un pattern ostruttivo sproporzionato al consumo di tabacco del paziente e solitamente la DLCO è normale. Al BAL si può apprezzare un aumento dei livelli di PMN. In ultima analisi, il trattamento con corticosteroidi sistemici in questi pazienti non consente di conseguire buoni risultati.

Ricorda...

La bronchiolite oblite**RA**nte si associa ad **A**rtrite **R**eumatoide

	COP	BO IDIOPATICA
RX TORACE	Aree di consolidamento bilaterali periferiche	Normale o iperinsufflazione
FUNZIONE POLMONARE	Restrittivo	Alterazione ostruttiva sproporzionata al consumo di tabacco
DLCO	Ridotto	Normale
BAL	↑ CD8	↑ PMN
RISPOSTA AI CORTICOSTEROIDI	Buona (ma cortico-dipendente)	Cattiva

Tabella 16.1: Tabella comparativa di COP e BO idiopatica.

CAPITOLO 17 SINDROME DA EMORRAGIA ALVEOLARE DIFFUSA

Concetto

L'emorragia alveolare diffusa è uno stravaso sanguigno che origina nel territorio alveolare (generalmente da coinvolgimento dei vasi di piccolo calibro). In genere si presenta con emottisi (ma non necessariamente), dispnea ed anemia.

Eziologia

Comprende condizioni che interessano il polmone ed il rene (come la malattia di Goodpasture) ed altre che sono esclusivamente polmonari (tipicamente emosiderosi polmonare idiopatica). Possono presentarsi con emorragia alveolare, oltre alle patologie citate in precedenza, vasculite, connettivopatie, stenosi mitrale, tromboembolismo polmonare (soprattutto embolia lipidica), secondaria a farmaci come D-penicillamina, linfografia, linfangioleiomiomatosi, ecc.

17.1. Emosiderosi polmonare idiopatica (EPI)

Patogenesi

La patogenesi è sconosciuta, anche se si sospetta la partecipazione di fenomeni autoimmuni (il 50% presenta aumento dell'IgA e si associa a malattia celiaca e intolleranza alle proteine del latte vaccino).

Segni clinici

Si caratterizza per emorragia polmonare ricorrente che colpisce la popolazione pediatrica e giovane adulta senza interessamento di altri organi. Decorre con emottisi e dispnea. Si può osservare la presenza di sindrome anemica, ma senza coinvolgimento renale e anticorpi anti-MBG. Alla **radiografia del torace**, si riscontrano **infiltrati polmonari alveolari bilaterali diffusi**. In genere il pattern alveolare evolve a pattern reticolare dopo 2-3 giorni dall'episodio acuto e, in assenza di ripetuti episodi di sanguinamento, i reperti radiologici si ripristinano su valori normali. Tuttavia, in caso di emorragia persistente o recidivante, il quadro radiologico assume un pattern reticolonodulare persistente. In presenza di sanguinamento attivo, è caratteristico un **aumento della DLCO**. Si riscontrano macrofagi alveolari carichi di emosiderina (**siderofagi**) al BAL, che costituiscono un dato diagnostico rilevante.

Diagnosi

È una diagnosi di esclusione. È fondamentale escludere la malattia di Goodpasture.

Trattamento

Nella fase acuta trovano impiego i corticosteroidi, ma non è stata dimostrata un'alterazione del decorso della malattia a lungo termine.

Figura 17.1: Immagine radiologica di emorragia alveolare diffusa.

Ricorda...

Ai fini della differenziazione dell'emosiderosi polmonare idiopatica (EPI) dalla sindrome di Goodpasture, ricorda che la EPI:
- È più frequente nella popolazione pediatrica
- Non interessa il rene
- Non presenta anticorpi anti-MB

17.2. Malattia di Goodpasture

(Si studia in Nefrologia)

CAPITOLO 18 MALATTIA DEL DIAFRAMMA

18.1. Paralisi del diaframma

Paralisi unilaterale

È frequente ma poco sintomatica, pertanto è generalmente un reperto casuale in corso di radiografia del torace (elevazione di un emidiaframma). La diagnosi trova conferma con **radioscopia dinamica**, che mostra come il diaframma non si muova o salga ("movimento paradosso") in fase inspiratoria. La **causa** più frequente è l'infiltrazione del nervo frenico da cancro del polmone ed il **trattamento** è eziologico. Un'altra causa possibile è la lesione del frenico in corso di chirurgia cardiaca.

Paralisi bilaterale

Si caratterizza per dispnea da sforzo, ortopnea e respiro toraco-addominale paradosso. La **causa** più frequente sono i traumi cervicali, per lesione diretta dei nervi frenici ed i traumi toracici. Il **trattamento** è la ventilazione positiva per via nasale e pacemaker frenico, se il nervo frenico è integro.

18.2. Ernie diaframmatiche

(Si studiano in Pediatria)

CAPITOLO 19 TRAPIANTO POLMONARE

19.1. Indicazioni del trapianto di polmone

Si esegue fondamentalmente il trapianto del polmone in presenza di condizioni quali enfisema (è l'indicazione più frequente), fibrosi cistica, ipertensione polmonare primaria e patologie interstiziali.

Oltre ad una ripercussione funzionale respiratoria, devono essere soddisfatti altri requisiti come:

- Assenza di coronaropatia o disfunzione del ventricolo sinistro.
- Buono stato nutrizionale.
- Integrazione sociale.
- Età (<50-55 anni per il trapianto bipolmonare e <60-65 anni per il trapianto monopolmonare).
- Assenza di malattia sistemica a carico di un altro organo principale.

Le diverse modalità di trapianto comprendono: monolaterale (es. in caso di BPCO), bilaterale (es. in caso di fibrosi cistica) e cardiopolmonare (es. in caso di ipertensione polmonare primaria).

19.2. Complicanze

La prima causa di mortalità sono attualmente le infezioni.

Precoci

- Infezioni batteriche nosocomiali (Gram negativi e stafilococchi).
- Rigetto acuto: è difficile distinguerlo da un'infezione, pertanto in genere è necessario eseguire una biopsia, di norma transbronchiale. Il trattamento è a base di corticosteroidi endovenosi ad alto dosaggio.
- Correlate a chirurgia (deiscenza di anastomosi, ecc.).

Tardive

- Rigetto cronico
  In genere compare a distanza di 8-12 mesi e consiste in una bronchiolite obliterante. Il sospetto deve sorgere in presenza di sintomi insidiosi che simulano un'infezione respiratoria. Il trattamento consiste nell'incremento della terapia con immunosoppressori a base di corticosteroidi e, in assenza di risposta, può trovare impiego la globulina antitimocitica.
- Complicanze da immunodepressione
  Come le infezioni da citomegalovirus (la polmonite da CMV esordisce tra il secondo e il sesto mese post-trapianto), seguito da *Aspergillus* e processi linfoproliferativi.

L'incidenza di polmonite da *Pneumocystis carinii* è bassa, grazie alla somministrazione sistemica di terapia profilattica.

Ricorda...

Ricorda che le infezioni sono attualmente la prima causa di morte per trapianto polmonare
Primi mesi: germi nosocomiali (batteri)
2°- 6° mese: CMV

CAPITOLO 20 MALFORMAZIONI

20.1. Malformazioni della parete toracica

Le forme principali sono **petto escavato** (quella più frequente) e **petto carenato** (o petto di piccione).

Un'altra anomalia è la **sindrome di Poland**: consiste nell'assenza congenita del muscolo pettorale maggiore e può associarsi ad ipoplasia unilaterale della mammella, tessuto sottocutaneo ed ipoplasia del polmone ipsilaterale. Possono associarsi anomalie a carico dell'arto superiore omolaterale, in particolare a livello della mano (sindattilia, brachidattilia).

20.2. Anomalie tracheobronchiali

Agenesia polmonare

Denota l'assenza completa del polmone, senza traccia d'irrigazione vascolare, albero bronchiale o parenchima polmonare. L'agenesia più frequente è l'agenesia unilaterale del polmone sinistro. Quella bilaterale è incompatibile con la vita.

Aplasia polmonare

Indica l'esistenza di un bronco rudimentale che termina con un cul de sac, in assenza di vasi e parenchima polmonare.

Ipoplasia polmonare

Il bronco presenta una formazione completa ma dimensioni ridotte e scarse ramificazioni, generalmente di aspetto cistico e avvolte da parenchima rudimentale con vasi di piccolo calibro.

La forma più frequente è il **complesso malformativo di Potter**: ipoplasia polmonare, agenesia renale, alterazioni degli arti e *facies* tipica.

Sequestro polmonare

Denota l'esclusione di un segmento del parenchima polmonare con apporto sanguigno proprio originante dalla circolazione sistemica (dall'aorta toracica o addominale, non dalle arterie polmonari) in assenza di comunicazione con le vie aeree. Questo tipo di malformazione si sviluppa nella maggioranza dei casi sul lato sinistro, laddove la sede più frequente è l'angolo costofrenico posteriore sinistro.

Dal punto di vista clinico, il sequestro polmonare è generalmente asintomatico, ma può manifestarsi altresì sotto forma di processi infettivi ricorrenti.

Il metodo diagnostico d'elezione è l'arteriografia. Prima dell'intervento chirurgico, è necessario eseguire anche un esofagogramma al fine di escludere l'esistenza di una comunicazione con l'esofago.

Si distinguono due tipi di sequestri broncopolmonari:

Sequestri intralobari

Sono i più frequenti (generalmente nei segmenti posteriori dei lobuli inferiori) e sono associati a ripercussioni cliniche più importanti (polmoniti recidive).

Il trattamento d'elezione è la lobectomia.

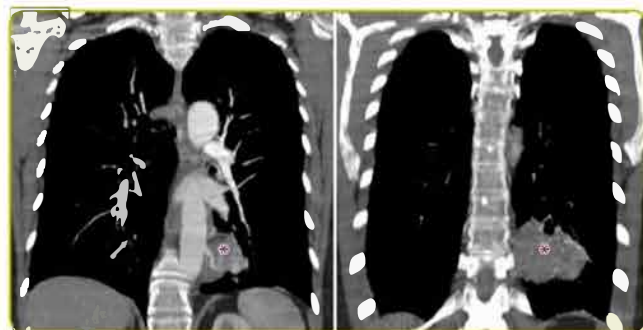



Figura 20.1: Sequestro polmonare intralobare nel segmento posteriore del lobo inferiore sinistro (asterisco), con vascolarizzazione arteriosa derivante dall'aorta discendente.

Sequestri extralobari

A differenza di quelli precedenti, sono avvolti da una pleura viscerale propria e presentano un drenaggio venoso fino alla circolazione sistemica.

	INTRALOBARE	EXTRALOBARE
PLEURA PROPRIA	Assente	Sì
DRENAGGIO VENOSO	Normale	Anomalo
APPORTO EMATICO	Arteria sistemica	
COMUNICAZIONE VIA AEREA	Assente	

Tabella 20.1: Differenze tra sequestro polmonare intralobare ed extralobare.

Cisti bronchiali congenite

Possono essere polmonari (20%) e mediastiniche (80%).

La complicanza più frequente è l'infezione recidivante.

Il trattamento, in presenza di sintomatologia, è la resezione chirurgica.

Malformazione adenoide cistica

La presenza di cisti di estese dimensioni offre un'immagine di formaggio con i buchi che, in taluni casi, rappresenta una condizione di pericolo di vita per intrappolamento aereo in alcune cisti.

CAPITOLO 21 VENTILAZIONE MECCANICA

(Si studia nel Manuale di Anestesia e Rianimazione)

CAPITOLO 22 SEMEIOTICA RESPIRATORIA

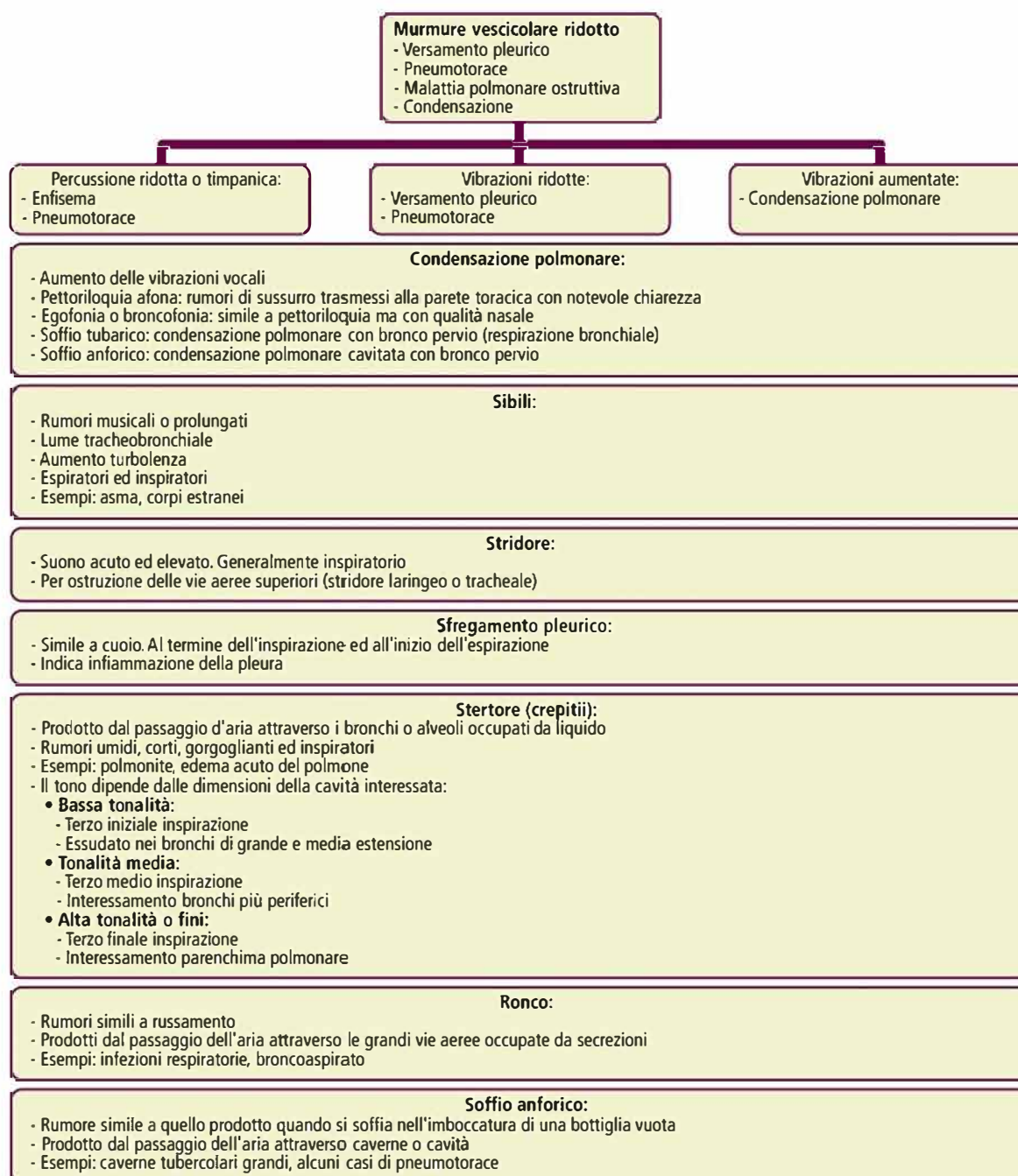



Figura 22.1: Semeiotica respiratoria.

VALORI NORMALI IN PNEUMOLOGIA

CONCETTO	VALORI NORMALI
PaO_2	>80 mmHg
SpO_2	97-100%
Gradiente A-a	Fino a 15-20 mmHg
FEV_1/FVC	>80
FEV_1	>80%
CV	>80%
CVF	>80%
CPT	80-120%
PEF	>80%
MEF 25-75	>60%
DLCO	80-120%
Shunt	V/Q = 0
Spazio morto	V/Q = infinito
Unità silente	V/Q = 1
Adesione	60 ml/cmH_2O
PaFI (PaO_2/FiO_2)	>300
Ca polmone non microcitico T1a T1b T1c T2a T2b T3 T4 N0 N1 N2 N3	 <1 cm <2 cm <3 cm <4 cm <5 cm <7 cm >7 cm Linfonodi assenti Linfonodi polmonari ipsilaterali Linfonodi mediastinici ipsilaterali Linfonodi controlaterali
BPCO GOLD I (FEV_1/FVC <70) + → GOLD II (FEV_1/FVC <70) + → GOLD III (FEV_1/FVC <70) + → GOLD IV (FEV_1/FVC <70) + →	FEV_1 >80% FEV_1 50-80% FEV_1 30-50% FEV_1 <30%
AHI Indice di apnea-ipopnea SAHS grave	<5 apnee/h >30 apnee/h
Ipertensione polmonare PAP media (pressione arteriosa polmonare) PAP sotto sforzo Pwp (pressione capillare polmonare) IP grave	<25 mmHg <30 mmHg <18 mmHg >50 mmHg

BIBLIOGRAFIA

- **ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism**, ESC 2019.
- **Farreras-Rozman: Medicina interna**, 16ª edizione. Rozman C, Cardellach F, Ribera JM, de la Sierra A, Serrano S. Elsevier, 2009.
- **Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) guidelines,** 2020.
- **Guide di pratica clinica dell'American Cancer Society.**
- **Harrison's Principles of internal medicine**, 20ª edizione. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. McGraw Hill, 2018.
- **Malattie dell'apparato respiratorio**, 3ª edizione. Bonsignore, Bellia, Mc Graw-Hill.
- **Global Initiative for Asthma (GINA)**, report 2020.
- **Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT images: From Fleischner Society**, 2017.
- **Linee guida AIOM neoplasie del polmone**, 2019.

INDICE DEGLI ACRONIMI

A: alveolo.
a.b.: azione breve.
a.p.: azione prolungata.
A1AT: alfa 1 antitripsina.
ABPA: aspergillosi bronco-polmonare allergica.
AC: anti coagulazione.
ACE: enzima di conversione dell'angiotensina.
ACTH: ormone adrenocorticotropo.
ADCC: citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente.
ADH: ormone anti-diuretico.
Ag: antigene.
AG: gap anionico.
AHI: indice di apnea/ipopnea.
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco.
AIP: polmonite interstiziale acuta.
ALK: recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico.
ANA: anticorpi antinucleo.
AP: anatomia patologica.
AR: artrite reumatoide.
ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto.
ASG: alterazione stato generale.
ATB: terapia antibiotica.
AVAPS: average volume assured pressure support.
BAAR: bacilli acido-alcol-resistenti.
BAL: lavaggio bronco-alveolare.
BC: bronchite cronica.
BNP: peptide natriuretico di tipo B.
BO: bronchiolite obliterante.
BODE: body mass index, obstruction, dyspnea, exercise.
BOOP: bronchiolite obliterante con polmonite organizzata.
BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.
Ca: carcinoma.
CFR: capacità funzionale residua.
CI: capacità inspiratoria.
CM: chilomicroni.
CMV: citomegalovirus.
COP: polmonite organizzata criptogenetica.
CPAP: applicazione di pressione positiva continua.
CPT o TLC: capacità polmonare totale.
CRVP: chirurgia riduttiva del volume polmonare.
CT e RT: chemioterapia e radioterapia.
CTD-ILD: polmoniti interstiziali associate a malattie autoimmuni sistemiche.
CV: capacità vitale.
CVF: capacità vitale forzata.
DIP: polmonite interstiziale desquamativa.
DLCO: capacità di diffusione di CO.
DPG: difosfoglicerato.
EBPM: eparina a basso peso molecolare.
ECMO: ossigenazione extracorporea a membrana.
EGA: emogasanalisi.
EGFR: epidermal growth factor receptor (recettore del fattore della crescita epidermica).
EMA: Agenzia Europea per i Medicinali.
EMEA: Agenzia Europea del Farmaco.
ENF: eparina non frazionata.
EP: embolia polmonare.
EPI: emosiderosi polmonare idiopatica.
EPID: malattia polmonare interstiziale diffusa.
ESC: European Society of Cardiology.
FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.
FDA: Food and Drug Administration.
FEF: flusso espiratorio forzato.
FEM: flusso espiratorio massimo.
FeNO: frazione esalata di ossido nitrico.
FEV1: forced expiratory volume in the 1st second.
FGFR: recettore del fattore di crescita dei fibroblasti.
FiO_2: frazione di O_2 nell'aria inspirata.
FPI: fibrosi polmonare idiopatica.
FR: fattore reumatoide.
FR: frequenza respiratoria.
FVC: capacità vitale forzata.
GMAB: anticorpo contro il fattore di crescita dei granulociti e dei macrofagi.
HCT: ematocrito.
HIT: trombocitopenia heparin induced.
HRTC: high resolution computed tomography.
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer.
ICC: insufficienza cardiaca congestizia.
IMA: infarto miocardico acuto.
INR: international normalized ratio.
IP: ipertensione polmonare.
IPAH: ipertensione polmonare idiopatica.
IPF: fibrosi polmonare idiopatica.
IP(P): ipertensione polmonare (primaria).
IRA: insufficienza respiratoria acuta.
IRC: insufficienza respiratoria cronica.
IT: indice di Tiffeneau.
LAM: linfangioleiomiomatosi.
LCR: liquido cefalorachidiano.
LDH: lattato deidrogenasi.
LES: lupus eritematoso sistemico.
LIP: polmonite interstiziale linfocitaria.
LSS: tumore bronco principale sinistro.
LT: leucotrieni.

MBG: membrana basale glomerulare.
mMRC: scala modificata del Medical Research Council.
NAO: nuovi anticoagulanti orali.
NK: natural killer.
NO: ossido nitrico.
NOAC: anticoagulanti orali non vitamina K dipendenti.
NPS: nodulo polmonare solitario.
NSCLC: carcinoma polmonare non a piccole cellule.
OHS: sindrome da obesità-ipoventilazione.
ORL: otorinolaringoiatrico.
OSAS: sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.
PA: postero-anteriore.
$PaCO_2$: pressione arteriosa di CO_2.
PAN: panarterite nodosa.
PAO_2: pressione alveolare di O_2.
PAP: pressione media nell'arteria polmonare.
PAP: proteinosi alveolare polmonare.
PAS: proteinosi alveolare.
Pb: pressione barometrica ambientale.
PCWP: pressione d'incuneamento capillare.
PDGFR: recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine.
PEA: polmonite eosinofila acuta.
PEC: polmonite eosinofila cronica.
PEEP: pressione positiva di fine espirazione.
PEF: peak espiratory flow.
PEM e PIM: pressione espiratoria ed inspiratoria massime.
PET: tomografia a emissione di positroni.
PH_2O: pressione parziale di vapore acqueo dell'aria inspirata.
PMN: polimorfonucleati.
POC: polmonite organizzata criptogenetica.
PRIST: test di determinazione delle IgE totali sieriche.
PSG: polisonnografia.
PSN: polisonnografia.
PTH: paratormone.
PTT: tempo di tromboplastina parziale.
RB: bronchiolo respiratorio.
RGE: reflusso gastro-esofageo.
RVP: resistenze vascolari polmonari.
SCLC: carcinoma polmonare a piccole cellule.
SiO_2: biossido di silicio.
SIRS: sindrome da risposta infiammatoria sistemica.
SNC: sistema nervoso centrale.
SRS-A: sostanza a reazione lenta.
TAO: terapia anticoagulante orale.
TB: bronchiolo terminale.
TBC: tubercolosi.
TC: tomografia computerizzata.
TEP: trombo-embolia polmonare.
TEV: tromboembolismo venoso.
TG: trigliceridi.
TVP: trombosi venosa profonda.
UIP: usual interstitial pneumonia.
UTI: unità di terapia intensiva.
V/Q: rapporto ventilazione/perfusione.
VA: ventilazione alveolare.
VAS: vie aeree superiori.
VATS: video-assisted thoracoscopic surgery (chirurgia toracoscopica video-assistita).
VC o VT: volume corrente, tidal volume.
VD: vasodilatatore.
VD: ventricolo destro.
VEGFR: recettore del fattore di crescita endoteliale.
VEMS: volume espiratorio massimo al secondo.
VKA: anticoagulanti antagonisti della vitamina K.
VMI: ventilazione meccanica invasiva.
VMNI: ventilazione meccanica non invasiva.
VR: volume residuo.
VRE e VRI: volume di riserva espiratorio e inspiratorio.
VRS: virus respiratorio sinciziale.